

METHODISCHE ASPEKTE DER
BLUTVOLUMEN- UND
ERYTHROZYTENLEBENSZEIT-BESTIMMUNG
BEI SCHWERKRANKEN KINDERN

Hans Holthausen

1985

*Diss
München*



Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
(Direktor: Prof. Dr.H.-B. Hadorn)

METHODISCHE ASPEKTE DER
BLUTVOLUMEN-UND ERYTHROZYTENLEBENSZEIT-BESTIMMUNG
BEI SCHWERKRANKEN KINDERN

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Hans Holthausen
aus
München

1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Linderkamp

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.1986

Herrn Prof. Dr. O. Linderkamp danke ich für die Überlassung des Themas und für seine wertvollen Anregungen. Bedanken möchte ich mich auch bei den Ärzten und Schwestern der Universitäts-Kinderklinik, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Monika Güntner und Frau Jutta Krumbach für ihre Mithilfe während des experimentellen Teils der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. UNTERSUCHTE KINDER	4
3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN	5
3.1. Indikatoren und Strahlenbelastung	5
3.2. Markierung autologer Erythrozyten	5
3.3. Injektion der Indikatoren	6
3.4. Blutproben	7
3.5. Meßeinheit und Meßvorgang	7
3.6. Hämatokritbestimmung	10
3.7. Korrekturen der 51-Chrom-Aktivität	10
4. BERECHNETE GRÖSSEN BEI DER BESTIMMUNG DES PLASMAVOLUMENS, DER ERYTHROZYTENMASSE UND DES BLUTVOLUMENS	12
4.1. Berechnung des Plasmavolumens	12
4.1.1. Berechnung des Plasmavolumens mit 125-Jod-Human-Albumin	13
4.1.2. Berechnungen auf der Basis von ledig- lich einer Probe	13
4.1.3. Berechnungen des Plasmavolumens nach Bestimmung der Erythrozytenmasse unter Verwendung des Hämatokrits	14
4.2. Berechnung der Erythrozytenmasse	14
4.2.1. Berechnung der Erythrozytenmasse mit 51-Chrom-markierten Erythrozyten	14
4.2.2. Berechnung der Erythrozytenmasse nach Bestimmung des Plasmavolumens unter Verwendung des "Plasmakrits"	15
4.3. Berechnungen des Blutvolumens	15
4.3.1. Berechnungen des Blutvolumens als Summe von unabhängig voneinander bestimmten Plasmavolumen und Erythro- zytenmasse	15
4.3.2. Berechnung des Blutvolumens durch Be- stimmung des Plasmavolumens unter Ver- wendung des "Plasmakrits"	15

	Seite
4.3.3. Berechnung des Blutvolumens durch Bestimmung der Erythrozytenmasse unter Verwendung des Hämatokrits	16
5. BERECHNUNG DES KÖRPERHÄMATOKRITS UND DES f-cell-FAKTORS	16
6. ALBUMIN-SCHWUNDRATE	16
7. BERECHNUNG DES LANGSAM ZIRKULIERENDEN ERYTHROZYTEN-KOMPARTIMENTS	17
8. BERECHNUNG DER ERYTHROZYTENLEBENSZEIT	19
8.1. Berechnung der Erythrozytenlebenszeit unter "steady-state"-Bedingungen	19
8.2. Berechnung der Erythrozytenlebenszeit unter "non-steady-state"-Bedingungen	19
8.3. Nachweis der Konstanz des Blutvolumens während einer Messung der Erythrozyten- lebenszeit nach Transfusion eines Ery- throzyten-Konzentrates	20
9. ERGEBNISSE	23
9.1. Plasmavolumina	23
9.2. Erythrozytenmassen	23
9.3. Blutvolumina	23
9.4. Körperhämatokrit und f-cell-Faktor	24
9.5. Mischungszeiten von 125-Jod-Albumin	26
9.6. Mischungszeiten von 51-Chrom-markierten Erythrozyten und langsam zirkulierende Erythrozyten-Kompartimente	26
9.7. Fehler bei Abnahme nur einer Blutprobe	28
9.8. Albumin-Schwundraten	30
9.9. Vergleich der mit 3 verschiedenen Methoden berechneten Blutvolumina	31
9.10. Berechnungen der Blutvolumina ohne f-cell- Faktor	32
9.11. Erythrozytenlebenszeiten	33
10. DISKUSSION DER METHODEN	36
10.1. Blutvolumenbestimmungen	36
10.1.1. Vorbemerkungen	36
10.1.2. Fehler durch Injektion und Blutentnahme	37

	Seite
10.1.3. Fehler bei der Anwendung von 125-Jod-Human-Albumin	38
10.1.4. Fehler bei der Anwendung von 51-Chrom-markierten Erythrozyten	47
10.1.5. Variabler f-cell-Faktor	49
10.1.6. Zusammenfassung und Wertung	51
10.2. Erythrozytenlebenszeit-Bestimmung	52
10.2.1 Vorbemerkungen	52
10.2.2. Elution von 51-Chrom	54
10.2.3. Änderung von Erythrozytenproduktion, Erythrozytenabbau oder des Blutvolumens während der Messung der Lebenszeit	58
10.2.4. Zusammenfassung und Wertung	62
11. KLINISCHE RELEVANZ DER ERGEBNISSE	63
11.1. Vorbemerkungen	63
11.2. Sepsis	65
11.3. Verbrennungen	66
11.4. Akute lymphatische Leukämie	70
12. ZUSAMMENFASSUNG	74
13. TABELLEN	78 -
14. LITERATUR-VERZEICHNIS	87 -
15. LEBENSLAUF	105

1. EINLEITUNG

Eine genaue Bestimmung des Blutvolumens bei pädiatrischen Intensivpatienten ist besonders dann erforderlich, wenn die Behandlung die Gabe von Bluttransfusionen und/oder größeren Mengen von Infusionen einschließt.

Wichtige klinische Indikationen zur Bestimmung des Blutvolumens sind Schockzustände (z.B. infolge von Verbrennungen, Sepsis) und andere Erkrankungen mit schwer einschätzbarem Blutvolumen (z.B. Leukämien).

Speziell im Schockzustand geben arterieller Blutdruck und Zentralvenendruck nicht selten unzuverlässige Hinweise auf die Menge des zirkulierenden Blutvolumens (Friedman et al. 1966, Brisman et al. 1967, Eliahou et al. 1971, Irvin et al. 1972, Linderkamp, Dehnert-Hielscher 1977). Erkrankungen mit schwer einschätzbarem Blutvolumen sind z.B. solche, die mit einer Hepatosplenomegalie einhergehen, da die vergrößerte Milz und die vergrößerte Leber große Mengen von Erythrozyten enthalten können, die der Zirkulation weitgehend entzogen sind (Linderkamp et al. 1978, Linderkamp et al. 1980). Alle Methoden der Blutvolumenbestimmung beruhen auf dem Verdünnungsprinzip, d.h. ein Indikator wird in die Blutbahn injiziert und verdünnt sich in seinem Verteilungsvolumen. Die verfügbaren Markierungssubstanzen (Indikatoren) sind entweder an Plasmaproteine oder an Erythrozyten gebunden. Ein Indikator bestimmt daher nur das Plasmavolumen oder die Erythrozytenmasse. Die genauesten Ergebnisse bei der Bestimmung des Blutvolumens liefern solche Methoden, bei denen das Plasmavolumen und die Erythrozytenmasse unabhängig voneinander gemessen werden (Albert et al. 1965, Schmidt 1966, Seifert et al. 1971, ICSH 1973).

Solche Doppelbestimmungsmethoden werden gewöhnlich mit Radiojod-Albumin und 51-Chrom-markierten Erythrozyten vorgenommen.

Die Markierung der Erythrozyten nimmt relativ viel Zeit in Anspruch. Daher erfolgt die Blutvolumenbestimmung meist durch alleinige Bestimmung des Plasmavolumens; das Blutvolumen (BV) wird dann aus dem Plasmavolumen (PV) und dem Hämatokrit (Hkt) berechnet ($BV = PV / (1 - Hkt)$). Diese Berechnung basiert auf der Annahme eines konstanten Quotienten aus Körper-Hämatokrit und venösem Hämatokrit (f-cell-Faktor). (Sisson et al. 1959, Usher et al. 1963, Yao et al. 1967, Klebe et al. 1972, Linderkamp et al. 1974, Linderkamp et al. 1977)

Gerade bei den Patienten, bei denen eine Bestimmung des Blutvolumens angezeigt ist, führen Umverteilungen von Erythrozyten und Plasma aber nicht selten zu Änderungen des f-cell-Faktors (Albert et al. 1965, Seifert u. Meßmer 1971).

Mögliche Fehlerquellen sind eine verzögerte Mischung oder eine rasche Elimination des Indikators (Schmidt 1968, Swan u. Nelson 1971). Eine verlängerte Mischungszeit der Erythrozyten wurde bei Erwachsenen mit Verbrennungen, Sepsis, Herzfehlern oder hämorrhagischem Schock beobachtet, d.h. dann, wenn eine gestörte Mikrozirkulation vorliegt (Shoemaker u. Iida et al. 1962, Suzuki et al. 1964, Albert et al. 1965, Baker et al. 1965, Huggins et al. 1966, Rustad 1966, Rystrøm et al. 1971, Seifert u. Messmer 1971, Horwitz et al. 1972). Zugleich kann bei den genannten Erkrankungen die Gefäßpermeabilität erhöht sein, so daß markiertes Albumin die Gefäßbahn beschleunigt verläßt.

Die Kenntnis der Erythrozytenlebenszeit ist bei Erkrankungen wie Sepsis, Verbrennungen und Leukämien von klinischer Bedeutung.

Die Messung der Erythrozytenlebenszeit erfolgt heute vorwiegend durch die Verwendung von $^{51}\text{Chrom}$ -markierten Erythrozyten, ist also ohne weitere Belastung bei Patienten meßbar, bei denen eine Blutvolumenbestimmung mit $^{51}\text{Chrom}$ -markierten Erythrozyten vorgenommen wird. Bei dieser Methode sind exakte Daten über die Lebenszeiten nur unter konstanten Bedingungen (steady-state) zu gewinnen, d.h., während eines längeren Zeitraumes vor Beginn der Untersuchung und während des Untersuchungszeitraumes müssen Reticulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration konstant sein. Diese Konstanz ist aber bei pädiatrischen Intensivpatienten in der Regel nicht gegeben. Z.B. gehen Sepsis und Leukämie oft mit einer Knochenmarksdepression und gestörter Erythropoese einher.

Die Literatur enthält keine Untersuchungen über das Verhalten markierter Proteine und markierter Erythrozyten bei der Blutvolumenbestimmung und Messung der Erythrozytenlebenszeit schwerkranker Kinder.

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich deshalb mit methodischen Aspekten der Blutvolumenbestimmung bei Kindern mit Sepsis, Verbrennungen und Leukämien.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit den Problemen der Messung der Erythrozytenlebenszeiten unter non-steady-state-Bedingungen.

2. UNTERSUCHTE KINDER

Untersucht wurden 18 Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 13 Jahren. Das Blutvolumen wurde nur dann bestimmt, wenn die Bestimmung klinisch indiziert war. Dieses Vorgehen wurde vom ethischen Komitee der Universitäts-Kinderklinik genehmigt. 5 Kinder waren an einer Sepsis erkrankt, 6 hatten Verbrennungen erlitten (13 - 55% der Körperoberfläche), 7 Kinder waren an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt.

Die Daten zu den einzelnen Kindern sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

3.1. Indikatoren und Strahlenbelastung

Die Bestimmung der Erythrozytenmasse erfolgte durch Markierung autologer Erythrozyten mit 51-Chrom (Buchler, Braunschweig), nach der Methode von Sterling und Gray (1950, modifiziert nach den Vorschlägen des International Committee for Standardization in Hematology (1973)). Für die Bestimmung des Plasmavolumens wurde 125-Jod-Human-Albumin verwendet (Squibb, New Brunswick, N.Y.).

Die Kinder erhielten 51-Chrom in einer Dosis von 0,1 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht und 125-Jod-Human-Albumin in einer Dosis von 0,025 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht.

Die resultierende Ganzkörperbelastung betrug 0,8 mrd für 125-Jod und 2,5 mrd für 51-Chrom (Ball u. Wolf 1967, Gorten 1965).

Die Schilddrüse stellt bei Verwendung von 125-Jod das kritische Organ dar. Die Gefahr des Auftretens strahlen-induzierter Schilddrüsenkarzinome, die in den USA nach Bestrahlung mit mindestens 120 Röntgen beobachtet wurden (Knorr 1971), ist bei der um mehr als drei Zehnerpotenzen niedriger liegenden Belastung mit 125-Jod keinesfalls gegeben. Dennoch wurde vor der Untersuchung und für weitere 5 Tage nach der Untersuchung die Schilddrüse mit einem Tropfen Lugol'scher Lösung/kg/Tag blockiert.

3.2. Markierung autologer Erythrozyten

Unter sterilen Bedingungen wurde den zu untersuchenden Kindern 5 ml Blut entnommen; die Gerinnung wurde durch Heparin verhindert. Direkt in diese Probe wurde "Chromium

51" (Buchler, Braunschweig) in der Dosierung von 0,25 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht gegeben.

Nach Mischung durch vorsichtiges Schwenken erfolgte die Inkubation für die Dauer von 45 Minuten bei Zimmertemperatur. Bei diesem Vorgehen sind ca. 2% des 51-Chrom nicht an Erythrozyten gebunden.

Bei einer kürzeren Inkubationszeit bleibt eine größere Menge von 51-Chrom ungebunden. Inkubationszeiten von mehr als 60 Minuten erbrachten keine Verbesserung der Chrombindung (Seifert u. Messmer 1970).

Nach Inkubation erfolgte die Zentrifugation bei 3000xg über 15 Minuten; der Überstand einschließlich buffy coat wurde entfernt. Zu den jetzt markierten Erythrozyten wurde noch einmal ein Tropfen Heparin gegeben.

Das Volumen wurde dann mit steriler Hank'scher Lösung auf 5 ml aufgefüllt. 2 ml des so hergestellten Volumens wurden dem Patienten injiziert, weitere 2 ml dienten als Standard bei den Meßvorgängen, 1 ml wurde verworfen. Somit erhielten die Kinder 2/5 der der Blutprobe zugesetzten Dosis von 0,25 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht, d.h., 0,1 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht.

3.3. Injektion der Indikatoren

Bei der Mehrzahl der zu untersuchenden Kinder lag ein Zentralvenenkatheter. Die Injektion der markierten Erythrozyten und des 125-Jod-Human-Albumin erfolgte bei diesen Kindern über den Zentralvenenkatheter.

Anschließend wurde zweimal mit 0,9%iger NaCl-Lösung nachgespült. Hierdurch werden die Indikatoren vollständig aus dem Katheter entfernt (Roth 1978, Ledegaard-Pedersen u. Engell 1969). Lag kein Zentralvenenkatheter, erfolgte die Injektion in die Vena cubitalis oder Vena cephalica; die Entnahme erfolgte aus dem kontralateralen Arm.

3.4. Blutproben

Entnommen wurden Proben von 0,5 - 1 ml Blut nach 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 und 60 min..

Das Volumen der Blutprobe wurde aus dem Gewicht und dem spezifischen Gewicht errechnet: In leere Eppendorf-Röhrchen wurde ein Tropfen Heparin gegeben.

Die Röhrchen wurden vor und nach der Entnahme der Blutprobe auf einer Mikrometerwaage gewogen und das Gewicht der Probe als Differenz der beiden Gewichte berechnet.

Das Volumen der entnommenen Blutprobe ergibt sich als Quotient aus Gewicht und spezifischem Gewicht.

Das spezifische Gewicht der Blutprobe wurde mit der Kupfersulfatmethode bestimmt (Braun-Melsungen). Diese umständlich erscheinende Methode erlaubte kleine Proben volumina zu entnehmen und dennoch exakte Werte zu gewinnen. Proben für die Bestimmung der Erythrozytenlebenszeit wurden nur entnommen, wenn die Blutentnahme auch aus anderen Gründen angezeigt war. Häufige Blutentnahmen waren bei allen untersuchten Patienten klinisch indiziert.

3.5. Meßeinheit und Meßvorgang

Die Messung der Proben und der Standards erfolgte durch einen Hewlett-Packard-3-Kanal-Gamma-~~z~~intillationszähler, Modell 5375, im Institut für experimentelle Chirurgie der Universität München. Dieses Gerät ermöglicht die Aktivitäten von drei verschiedenen Radionukliden in einer Probe gleichzeitig zu messen. Die Energiespektren, d.h., die einzustellenden Kanäle von 51-Chrom und 125-Jod wurden in Vorversuchen ermittelt.

Bei der simultanen Messung von 51-Chrom und 125-Jod erscheint ein bestimmter Prozentsatz der Chromaktivität im 125-Jod-Kanal. Diese muß von der im 125-Jod-



kanal gezählten 125-Jodaktivität abgezogen werden. 125-Jod-Aktivität erscheint dagegen nicht im 51-Chrom-Kanal. Die Aktivität der 51-Chrom markierten Erythrozyten in den Standardproben, die kein 125-Jod enthielten, wurde auch im 125-Jod-Kanal gemessen und diente der Korrektur bei der Messung der 125-Jod-Aktivität in den beide Isotope enthaltenden Blutproben.

Gemessen wurden jeweils die 51-Chrom- und 125-Jod-Aktivitäten in allen entnommen Blutproben sowie im 51-Chrom-Standard (2 ml 51-Chrom-markierte Erythrozyten) und im 125-Jod-Albumin-Standard. Die Messung der Aktivitäten aller Proben erfolgte gleichzeitig im 51-Chrom- und 125-Jod-Kanal. Gezählt wurde jeweils dreimal 10 min.. Für die weiteren Berechnungen wurden die Mittelwerte verwendet.

Die Messungen der Zählraten in den Standards ergaben, daß tatsächlich kein 125-Jod im 51-Chrom-Kanal gezählt wird. Etwa 15% der im 51-Chrom-Kanal gezählten 51-Chrom-Aktivität wurde auch im 125-Jod-Kanal gezählt.

Die Zählrate wurde folgendermaßen korrigiert:

- 1) 51-Chrom-Aktivität im 51-Chrom-Kanal: keine Korrektur notwendig, da keine 125-Jod-Aktivität gezählt wird.
- 2) 125-Jod-Aktivität im 125-Jod-Kanal:
 - a) Bestimmung der Zählrate des 51-Chrom-Standards im 125-Jod-Kanal (x), als Anteil der Zählrate im 51-Chrom-Kanal.
 - b) Zählung der 51-Chrom-Aktivität der Blutprobe im 51-Chrom-Kanal (y).
 - c) Berechnung der 51-Chrom-Aktivität der Blutprobe, die im 125-Jod-Kanal erscheint ($z = x \cdot y$).
 - d) Subtraktion der im 125-Jod-Kanal gezählten 51-Chrom-Aktivität (z) von der im 125-Jod-Kanal gezählten 125-Jod-Aktivität.

Zur Ermittlung der Hintergrundaktivität wurden vor jeder Meßreihe 10 Leerproben gemessen. Die gemittelte Hintergrundaktivität im 51-Chrom-Kanal und 125-Jod-Kanal wurde dann bei der Zählung der Aktivitäten der Proben automatisch abgezogen.

Die Untersuchung von Vollblutproben ermöglicht die Verwendung sehr kleiner Probenvolumina. Sowohl eigene Vorversuche, als auch andere Untersuchungen hatten keine Differenzen ergeben für Messungen von 125-Jod-Aktivitäten im Plasma oder Vollblut (Albert et al. 1969).

3.6. Hämatokritbestimmung

Die Hämatokritbestimmung erfolgte in einer Mikrohämatokrit-Zentrifuge (Heraeus-Christ O912, Osterode) mit einer Umdrehungszahl von 12000/min..

Die Zentrifugenzeit betrug 10 min.. Bei dieser Technik verbleiben im Durchschnitt 2% Plasma ("trapped plasma") in den gepackten Erythrozyten (Linderkamp et al. 1981). Um diesen Betrag wurden die Hämatokritwerte korrigiert. Die verwendeten Hämatokritwerte sind Mittelwerte von 2-4 Bestimmungen aus der gleichen Probe.

3.7. Korrekturen der 51-Chrom-Aktivität

51-Chrom ist nicht ganz stabil in den Erythrozyten gebunden. In Abhängigkeit von der Markierungsmethode wird es in unterschiedlichem Ausmaß aus den Erythrozyten eluiert. Die durchschnittliche Elutionsrate beträgt 1% pro Tag, ist also in der gleichen Größenordnung wie die normale Rate der Zerstörung der Erythrozyten. Diese Elutionsrate kann nur vernachlässigt werden, wenn die Lebenszeit der Erythrozyten sehr kurz ist (Mollison u. Veall 1951 u. 1961, I.C.S.H. 1971 u. 1980). Um die tatsächliche Halbwertszeit für die Lebensdauer der Erythrozyten berechnen zu können, müssen die gemessenen Aktivitäten korrigiert werden:

- a) um den physikalischen Zerfall und
- b) um die Elutionsrate entsprechend der gewählten Methode.

Die physikalische Halbwertszeit von 51-Chrom beträgt 27,8 Tage.

In der vorliegenden Arbeit wurde die 51-Chrom-Aktivität im Standard bei jeder späteren Untersuchung mitgemessen. Hierdurch wurde der physikalische Zerfall direkt ermittelt und berücksichtigt.

Die Elution von 51-Chrom wurde folgendermaßen berechnet:

Die Lebenszeit normaler Erythrozyten beträgt 115 Tage, d.h., nach 57,5 Tagen sind 50% der markierten Erythrozyten zerstört (Halbwertszeit). Pro Tag werden somit 0,87% der zirkulierenden Erythrozyten zerstört. Tatsächlich beträgt die Halbwertszeit Chrom-markierter Erythrozyten bei der gewählten Methode nur 25 Tage (Mollison 1961, I.C.S.H. 1971 u. 1980, Wintrobe 1981). Die tägliche Abnahme von 51-Chrom beträgt:

$$\log 50\% = \log 100\% + b \times 25 \text{ d}$$

$$b = - 0,01204$$

$$\log y = - 0,1204 \times t + 2$$

y = erwartete Aktivität in %

x = Zeit in Tagen

Bei x = 1 Tag ergibt sich $t_1 = 97,3\%$, d.h., die 51-Chrom-Aktivität nimmt um 2,7% pro Tag ab. Die tägliche Elutionsrate beträgt somit $2,7\% - 0,87\% = 1,83\%$. Die Korrekturfaktoren zum Ausgleich der täglichen Elutionsrate sind in Tabelle 2 aufgeführt.

4. BERECHNETE GRÖSSEN BEI DER BESTIMMUNG DES PLASMA- VOLUMENS, DER ERYTHROZYTENMASSE UND DES BLUTVOLUMENS

4.1. Berechnung des Plasmavolumens

Zur genauen Bestimmung des Plasmavolumens wurde innerhalb der ersten 60 min. nach Injektion des 125 -Jod-Human-Albumin mehrfach Blut abgenommen. Die Aktivitäten aus diesen Proben wurden auf halblogarithmischem Papier gegen die Zeit aufgetragen (Abb. 1).

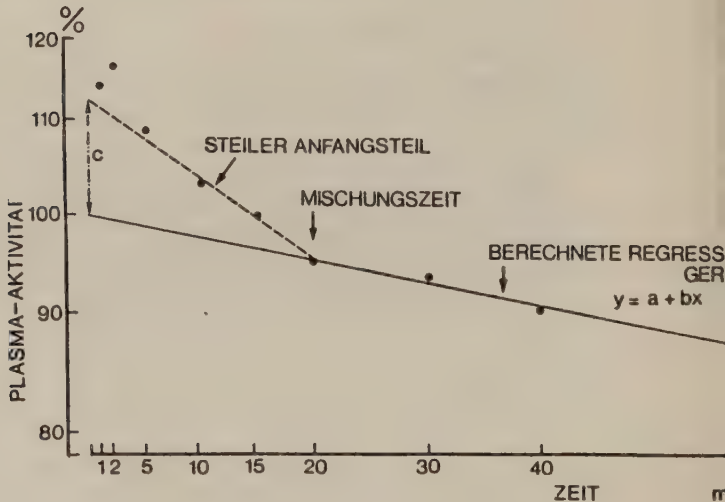


Abb. 1: Aktivität von 125 -Jod-Human-Albumin (in % der retropolierten Aktivität zum Zeitpunkt Null) aufgetragen gegen die Zeit.

Die Verteilungskurve besteht aus 2 Anteilen:

Der erste Abschnitt verläuft ungleichmäßig und repräsentiert die Mischungszeit des Indikators mit dem Plasma.

Der zweite Abschnitt verläuft geradlinig mit kontinuierlich abnehmender Aktivität und repräsentiert den Schwund des Indikators aus dem Intravasalraum.

Die Mischungszeit wurde der graphischen Darstellung entnommen, d.h., visuell abgeschätzt. Aus den Werten, die auf dem geradlinigen Teil der Kurve lagen, wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate (Sachs 1974) eine Regressionsgerade berechnet. Der Achsenabschnitt (a) der Regressionsgeraden ergibt die scheinbare Aktivität zum Zeitpunkt Null.

4.1.1. Das Plasmavolumen wurde auf folgende Weise berechnet:

$$PV = \frac{\text{injizierte 125-Jod-Aktivität} \cdot \left(\frac{\text{Zählrate}}{10 \text{ min.}} \times \text{ml Plasma} \right)}{\text{125-Jod-Aktivität zum Zeitpunkt Null (retropoliert)} \cdot \left(\frac{\text{Zählrate}}{10 \text{ min.}} \times \text{ml Plasma} \right)}$$

4.1.2. Berechnungen auf der Basis von lediglich einer Probe

Das Plasmavolumen wurde außerdem auf der Basis nur einer Blutabnahme berechnet, d.h., aus Proben, die 5 min. bzw. 10 min. nach Injektion des Indikators entnommen wurden.

Diese Berechnungen wurden durchgeführt, weil in der Praxis oft nur eine Blutentnahme zur Plasmavolumenbestimmung erfolgt.

4.1.3. Berechnungen des Plasmavolumens nach Bestimmung der Erythrozyten-Masse unter Verwendung des Hämatokrit

Eine dritte Möglichkeit der Schätzung des Plasmavolumens besteht in der Messung der Erythrozyten-Masse (EM) durch die 51-Chrom-Methode und Berechnung des Plasmavolumens (PV) nach folgender Formel:

$$PV = \frac{EM \times (100 - Hkt)}{Hkt}$$

Die Ergebnisse der Plasmavolumenbestimmungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

4.2. Berechnung der Erythrozyten-Masse

4.2.1. Berechnung der Erythrozyten-Masse mit 51-Chrom-markierten Erythrozyten:

Die 51-Chrom-Aktivitäten wurden gegen die Zeit nach Injektion der autologen markierten Erythrozyten aufgetragen. Im Gegensatz zum markierten Albumin verlassen Erythrozyten nicht die Blutbahn; Regressionsgeraden wurden nicht berechnet. Der Zeitpunkt, zu dem eine komplette Mischung des Indikators eingetreten war, wurde visuell den graphischen Darstellung entnommen.

Die Formel zur Berechnung der Erythrozytenmasse lautet:

$$EM = \frac{\text{injizierte 51-Chrom-Aktivität} \times \frac{(\text{Zählrate}/10 \text{ min.} \times \text{ml Erythrozyten})}{51\text{-Chrom-Aktivität zum Zeitpunkt } x}}{(\text{Zählrate}/10 \text{ min.} \times \text{ml Erythrozyten})}$$

4.2.2. Berechnung der Erythrozytenmasse nach Bestimmung des Plasmavolumens unter Verwendung des "Plasmakrits"

In der Praxis wird die Erythrozytenmasse oftmals aus dem Plasmavolumen berechnet, da Messungen des Plasmavolumens wesentlich einfacher sind:

$$EM = \frac{PV \times 100}{100 - Hkt}$$

4.3. Berechnung des Blutvolumens

4.3.1. Berechnung des Blutvolumens als Summe von unabhängig voneinander bestimmtem Plasmavolumen und Erythrozytenmasse

$$BV = EM + PV$$

Zugrunde gelegt wurden dieser Berechnung die Volumina, die aufgrund wiederholter Blutentnahmen in der 1. Stunde nach Injektion der beiden Indikatorsubstanzen ermittelt wurden.

4.3.2. Berechnung des Blutvolumens nach Bestimmung des Plasmavolumens unter Verwendung des "Plasmakrits"

Das Blutvolumen wurde aus dem gemessenen Plasmavolumen und dem Hämatokrit errechnet:

$$BV = \frac{PV \times 100}{100 - Hkt}$$

4.3.3. Berechnung des Blutvolumens durch Bestimmung der Erythrozyten-Masse unter Verwendung des Hämatokrits:

$$BV = \frac{EM \times 100}{Hkt}$$

5. BERECHNUNG DES "KÖRPERHÄMATOKRITS" UND DES "f-cell-FAKTORS"

Der Quotient aus $\frac{EM \times 100}{BV}$ ergibt den Körperhämatokrit.

Der Quotient aus $\frac{\text{Körper-Hkt}}{\text{venöser Hkt}}$ wird als f-cell-Faktor bezeichnet.

Mit diesem f-cell-Faktor sollte der venöse Hämatokrit multipliziert werden, wenn das Blutvolumen aus dem Plasmavolumen oder der Erythrozyten-Masse, das Plasmavolumen aus der Erythrozyten-Masse oder die Erythrozyten-Masse aus dem Plasmavolumen berechnet wird. Der f-cell-Faktor beträgt beim gesunden Erwachsenen etwa 0,91; die wenigen Untersuchungen, die hierzu bei Kindern gemacht wurden, ergaben ebenfalls Faktoren von 0,86 - 0,91 (Bentele 1977).

6. ALBUMIN-SCHWUNDRATEN

Berechnet wurde der Albuminschwund über den Aktivitätsabfall nach Beendigung der Mischung.

O-Wert und 60-Minutenwert wurden mittels Regressionsgeraden berechnet (Abb. 1):

$$\text{Schwundrate (in \%)} = \frac{(125\text{-Jod-Zählrate (t=0)} - 125\text{-Jod-Zählrate (t=60 min.)}) \times 100}{125\text{-Jod-Zählrate (t=0)}}$$

Bei der Mehrzahl der Patienten wurde auch der Albuminschwund nach 24 Stunden berechnet (Tabelle 3)

7. BERECHNUNG DES LANGSAM ZIRKULIERENDEN ERYTHROZYTEN-KOMPARTIMENTS

Bei einer auf 40 min. oder länger verzögerten Mischungszeit 51-Chrom-markierter Erythrozyten wurde angenommen, daß langsam zirkulierende Erythrozyten-Kompartimente existieren. Dies war bei 5 der 18 Patienten der Fall (Tabelle 4). Die 51-Chrom-Zählraten wurden semilogarithmisch gegen die Zeit aufgetragen, von den Meßpunkten zwischen 10 min. nach Injektion von 51-Chrom-markierten Erythrozyten bis zur Beendigung der Mischung wurden Regressionsgeraden berechnet (Abb. 2). Die Zählrate zum Zeitpunkt Null entspricht dem Achsenabschnitt der Regressionsgleichung. Die über die Zählraten zum Zeitpunkt Null berechnete Erythrozytenmasse ergibt das schnell zirkulierende Kompartiment.

Die Differenz zwischen der gesamten Erythrozytenmasse und der schnell zirkulierenden Erythrozytenmasse ist die langsam zirkulierende Erythrozytenmasse (Abb. 2).

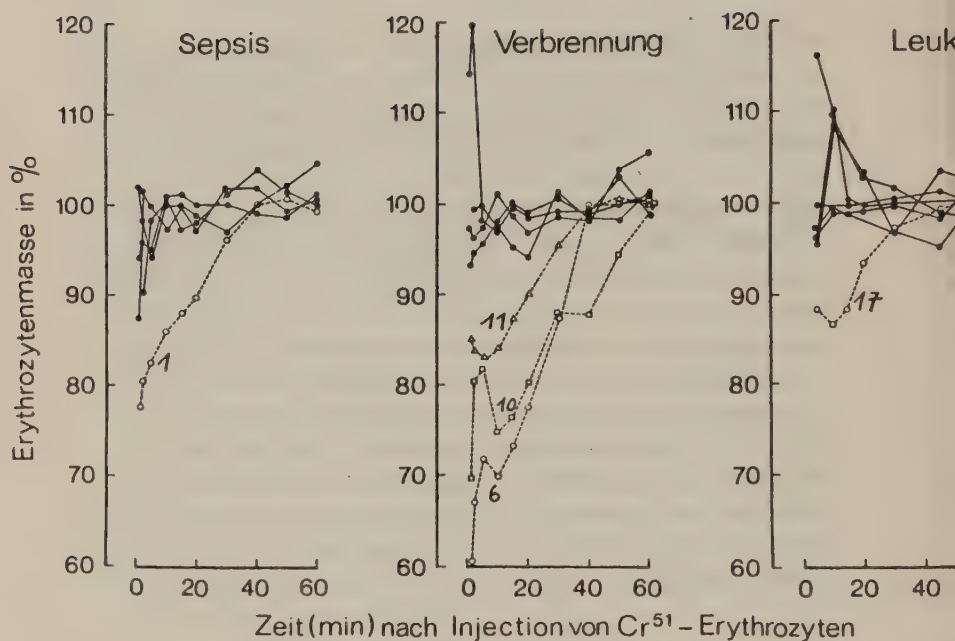


Abb. 2.: Verteilungsraum von ⁵¹-Chrom-markierten Erythrozyten in % der gesamten Erythrozytenmasse. Die unterbrochenen Linien repräsentieren die Ergebnisse von den Patienten mit einer verlängerten Mischungszeit der markierten Erythrozyten. Die Zahlen beziehen sich auf die Patienten der Tabelle 1.

8. BERECHNUNG DER ERYTHROZYTEN-LEBENSZEIT

8.1. Berechnung der Erythrozyten-Lebenszeit unter steady-state - Bedingungen

Die Ermittlung der Erythrozyten-Lebenszeit bzw. die Berechnung von Erythrozytenproduktionsraten und Erythrozytenabbauraten mit $^{51}\text{Chrom}$ -markierten Erythrozyten ist ohne weitere Korrekturen nur möglich, wenn die Untersuchung unter steady-state-Bedingungen durchgeführt wird. Steady-state bedeutet in diesem Zusammenhang, daß die Rate von Produktion und Destruktion der Erythrozyten während der Lebenszeit der am längsten lebenden Erythrozyten konstant ist. Destruktion schließt den Verlust von Erythrozyten durch Blutung ein.

In der Praxis kann ein steady-state bei einem Patienten dann angenommen werden, wenn sich Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration in den 2 Monaten vor dem Untersuchungszeitraum und während des Untersuchungszeitraumes nicht wesentlich ändern. Es wird empfohlen, die Messung der Radioaktivitäten der Proben in Zählrate /g Hb, Zählrate/ml Erythrozyten oder Zählrate/ml Vollblut anzugeben (ICSH 1971 u. 1980).

8.2. Berechnung der Erythrozyten-Lebenszeit unter non-steady-state - Bedingungen

Unter non-steady-state-Bedingungen ist es nicht möglich, die Lebenszeit der Erythrozyten exakt zu messen. Zwei Ursachen für non-steady-state sind bekannt:

- a) die Altersverteilung einer Erythrozytenpopulation ist ungleich.
- b) das Volumen der Erythrozyten-Masse ändert sich während der Untersuchung.

Bei Änderungen der Erythrozyten-Masse kann die Erythrozyten-Lebenszeit annähernd berechnet werden, wenn das Blutvolumen konstant bleibt. In diesem Fall werden die Messungen ausgedrückt als Zählrate/ml Vollblut (ICSH 1971 und 1980).

Es war zu erwarten, daß bei den meisten der zu untersuchenden Kinder (Sepsis, Verbrennungen und Leukämien) keine konstanten Bedingungen vorliegen würden.

Bei der Präsentation der Messungen als Zählrate/ml Vollblut empfiehlt das International Committee for Standardization in Hematology (1980) die Konstanz des Blutvolumens durch eine erneute Blutvolumenbestimmung, z.B. mit $^{99}\text{Tc}^m$ einige Tage nach Gabe der $^{51}\text{Chrom}$ -markierten Erythrozyten bzw. am Ende des Meßzeitraumes durchzuführen.

8.3. Nachweis der Konstanz des Blutvolumens während einer Messung der Erythrozyten-Lebenszeit nach Transfusion eines Erythrozyten-Konzentrates

Wenn die Patienten Blut bzw. Erythrozyten benötigen, besteht eine andere Möglichkeit, zur erneuten Bestimmung des Blutvolumens: Die Transfusion von nicht markierten Erythrozyten stellt eine "Verdünnung" der markierten Erythrozyten dar.

Bei genauer Bestimmung des Volumens und des Hämatokrits des transfundierten Blutes gelten folgende Berechnungen:

$$EM_2 \cdot C_2 = EM_3 \cdot C_3; EM_3 = EM_2 + EM_t$$

$$EM_2 \cdot C_2 = (EM_2 + EM_t) \cdot C_3$$

$$EM_2 \cdot C_2 = EM_2 \cdot C_3 + EM_t \cdot C_3$$

$$EM_2 \cdot C_2 - EM_2 \cdot C_3 = EM_t \cdot C_3$$

$$EM_2 (C_2 - C_3) = EM_t \cdot C_3$$

$$EM_2 = \frac{EM_t \cdot C_3}{C_2 - C_3}$$

$$BV_2 = \frac{EM_2 \cdot 100}{Hkt}$$

EM_2 = Erythrozyten-Masse vor Transfusion

C_2 = Zählrate/ml Erythrozyten vor Transfusion

EM_3 = Erythrozytenmasse nach Transfusion

C_3 = Zählrate/ml Erythrozyten nach Transfusion

EM_t = transfundierte Erythrozyten

Hkt = Hämatokrit

BV_2 = Blutvolumen vor Gabe des Erythrozyten-Konzentrates

Transfundierte wurde nur aus klinischer Indikation. Bei 4 Patienten wurde über diese Methode das Blutvolumen ein zweites Mal berechnet. Erythrozyten-Massen und Blutvolumen vor Transfusion wurden verglichen mit Erythrozyten-Massen und Blutvolumen der ersten Messungen; d.h., zu Beginn der Meßperiode für die Erythrozytenlebenszeit (Tabelle 6).

Bei jedem Patienten wurden die Meßergebnisse zunächst als Zählrate/ml Erythrozyten und als Zählrate/ml Vollblut ermittelt (nach Korrektur für physikalischen Zerfall und Elution). Diese Daten wurden gegen die Zeit sowohl linear als auch auf halblogarithmischem Papier aufgetragen. Visuell wurde geprüft, bei welcher Auftragsart sich besser eine Gerade durch die Meßpunkte legen läßt. Nach der Methode der kleinsten Quadrate wurde eine Regressionsgerade berechnet. In einigen Fällen war die beste Korrelation nur durch Berechnung aller vier möglichen Regressionsgleichungen zu ermitteln.

In allen Fällen, bei denen die Zählrate/ml Erythrozyten die beste Korrelation ergab, blieb der Hämatokrit während des Untersuchungszeitraumes nahezu konstant. Es war also korrekt, die Zählrate auf die Erythrozyten-Masse zu beziehen. Umgekehrt fiel der Hämatokrit bei den Kindern meist ab, wenn die Zählrate/ml Vollblut die beste Korrelation ergab.

9. ERGEBNISSE

9.1. Plasmavolumina

In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Plasmavolumenbestimmung aufgelistet. Der Mittelwert aus allen Messungen betrug 53 ± 6 ml/kg.

Es war bei den Kindern mit Leukämien mit 57 ± 5 ml/kg höher als bei den Kindern mit Verbrennungen (52 ± 4 ml/kg) und bei den Kindern mit Sepsis (50 ± 7 ml/kg).

Das höchste Plasmavolumen (60 ml/kg) wurde bei einem Kind mit akuter lymphatischer Leukämie und Hepatosplenomegalie gefunden (Patient 18).

Das niedrigste Plasmavolumen (44 ml/kg) hatte Patient 1, der an einer Sepsis erkrankt war.

9.2. Erythrozyten-Massen

Die durchschnittliche Erythrozyten-Masse war für die drei Untersuchungsgruppen nahezu gleich (Tabelle 4):

Sie betrug 21 ± 8 ml/kg für Kinder mit Sepsis,

19 ± 3 ml/kg für Kinder mit Verbrennungen

und 18 ± 4 ml/kg für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie.

Die höchste Abweichung wurde bei Patient 4 gefunden, dessen Erythrozyten-Masse 35 ml/kg betrug. Dieser Patient hatte als Grunderkrankung eine Mukoviszidose mit bereits erheblichen Lungenveränderungen.

9.3. Blutvolumina

Die Ergebnisse sind aus Tabelle 5 ersichtlich. Das tatsächliche Blutvolumen ($BV_{125J+51Cr}$) betrug für alle Kinder im Durchschnitt 72 ± 9 ml/kg. Der Mittelwert war bei den Kindern mit Leukämie mit 74 ± 7 ml/

kg etwas höher als bei den Kindern mit Verbrennungen, (72 ± 4 ml/kg) bzw. den Kindern mit Sepsis (70 ± 15 ml/kg), ohne daß diese Unterschiede signifikant gewesen wären. Das höchste Blutvolumen wies ein Kind mit Sepsis auf (Patient 4), dessen Grunderkrankung eine Mukoviszidose war. Das niedrigste Blutvolumen wurde ebenfalls bei einem Kind mit Sepsis gefunden (Patient 1).

9.4. Körperhämatokrit und f-cell-Faktor

Der Mittelwert aus den 19 Berechnungen betrug $0,88 \pm 0,06$ (Tabelle 5).

Die höchsten Werte wurden bei Kindern mit Leukämie gefunden ($\bar{x} = 0,91 \pm 0,07$). Dabei fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Milzgröße und f-cell-Faktor (Abb. 3).

Die Mittelwerte für Kinder mit Sepsis ($\bar{x} = 0,87 \pm 0,04$), bzw. für Kinder mit Verbrennungen ($\bar{x} = 0,86 \pm 0,05$) unterschieden sich kaum. Den niedrigsten f-cell-Faktor (0,76) hatte ein Kind mit Verbrennungen (Patient 8).

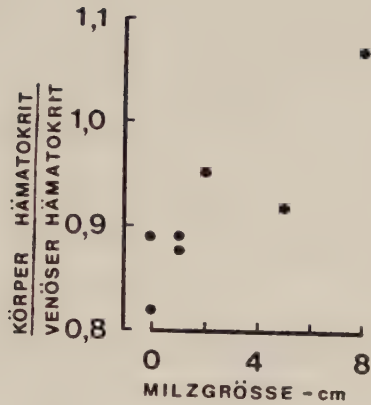


Abb. 3: Quotient aus Körper-Hämatokrit und venösem Hämatokrit aufgetragen gegen die Milzgröße von 7 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie.

9.5. Mischungszeiten von 125-Jod-Human-Albumin

Die Mischungszeit von 125-Jod-Human-Albumin war bei 12 Patienten nach 5 min. abgeschlossen. Bei weiteren vier Untersuchungen war sie nach 10 min. beendet. Bei zwei Patienten (Patient 7 und Patient 17) war die Mischungszeit auf 15 min., bei einem Patienten (Patient 16) auf 20 min. verlängert (Tabelle 3).

9.6. Mischungszeiten von 51-Chrom-markierten Erythrozyten und langsam zirkulierende Erythrozyten-Kompartimente

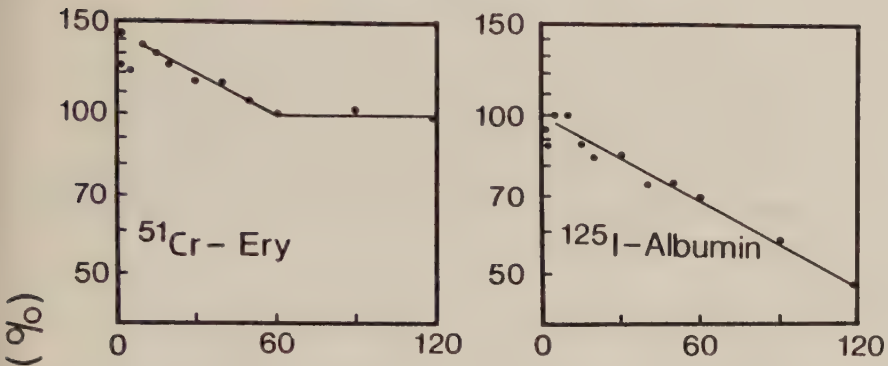
Die Mischungszeiten der 51-Chrom-markierten Erythrozyten sind in Tabelle 4 aufgelistet. Nur bei 7 Untersuchungen war nach 5 min. eine komplette Durchmischung erreicht.

Bei weiteren 5 Patienten war sie nach 10 min. komplett. Auf 15 min. war die Mischungszeit verlängert bei Patient 16. Fünfmal war sie auf 40 min. und mehr verlängert (Patienten 1, 6, 10a, 11, 17). Der prozentuale Anteil langsam zirkulierender Erythrozyten an der Gesamtmasse der Erythrozyten lag bei diesen Patienten zwischen 18,6% (Patient 17) und 39,9% (Patient 10a).

Ein Patient mit einer schweren Verbrennung (Patient 10) wurde zweimal untersucht. Die erste Untersuchung erfolgte, als sich das Kind wegen einer schweren Sepsis in einem kritischen Zustand befand. Die zweite Untersuchung war nach einer Austauschtransfusion vorgenommen worden. Nach der Austauschtransfusion ging es dem Kind wesentlich besser und es überlebte.

Wie aus Abb. 4 zu ersehen ist, war die Mischungszeit vor dem Austausch auf 60 min. verlängert und nach dem Austausch normal.

VOR BLUTAUSTAUSCH (SEPSIS)



NACH BLUTAUSTAUSCH

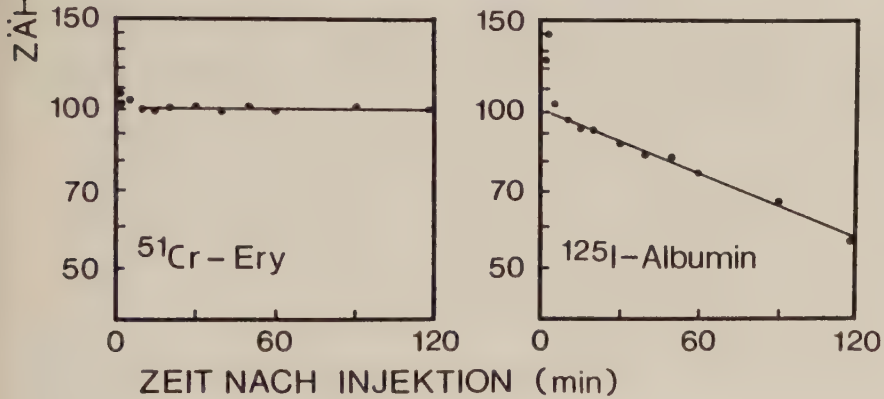


Abb. 4: Durchmischung von ^{51}Cr -markierten Erythrozyten und von ^{125}I -Jod-Human-Albumin bei einem Patienten mit Verbrennung und Sepsis (Patient 10) vor und nach Austausch-Transfusion.

Ein Vergleich der Mischungszeiten von 125-Jod-Human-Albumin mit der Mischungszeit von 51-Chrom-markierten Erythrozyten zeigt, daß nur in einem Fall (Patient 17) bei einer stark verlängerten Mischungszeit für 51-Chrom-markierte Erythrozyten auch die Mischungszeit von 125-Jod-Human-Albumin verlängert war.

9.7. Fehler bei Abnahme nur einer Blutprobe

Die Fehler bei Berechnung des Plasmavolumens bei Abnahme nur einer Blutprobe (nach 5 min., bzw. nach 10 min.) gehen aus der Tabelle 3 hervor. Bei den Kindern mit Sepsis war der Fehler sowohl nach 5 min. als auch nach 10 min. stets kleiner als 5%.

Bei den Patienten mit Verbrennungen und den Patienten mit Leukämien gab es bei den 5-min.-Werten größere Abweichungen als bei den 10-min.-Werten (Abb. 5).

Bei einem Kind mit Verbrennungen und bei drei Kindern mit Leukämien betrug die Abweichung des 10-min.-wertes mehr als 10%.

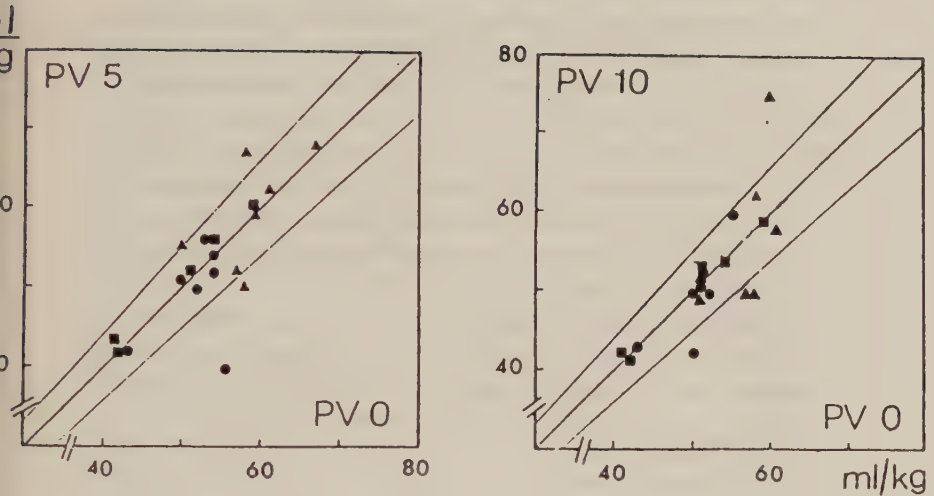


Abb. 5: Beziehungen zwischen den Plasmavolumina, die auf der Basis nur einer Blutentnahme (5 Minuten = PV 5, 10 Minuten = PV 10) nach Injektion von 125-Jod-Human-Albumin berechnet wurden und den Plasmavolumina, die durch Retropolation zum Zeitpunkt Null (PV 0) ermittelt wurden. Die Linien repräsentieren die Identitätslinien und die Abweichung von $\pm 10\%$.

- = Sepsis
- = Verbrennung
- ▲ = akute lymphatische Leukämie

9.8. Albuminschwundraten (Tabelle 3)

Der Albuminschwund nach 60 min. war bei Kindern mit Verbrennungen mit durchschnittlich $22,1 \pm 14,3\%$ doppelt so hoch wie in den beiden anderen Gruppen (Kinder mit Sepsis: $\bar{x} = 10,2 \pm 2,3\%$, Kinder mit Leukämien: $\bar{x} = 12,6 \pm 6,6\%$).

Nach 24 Stunden war bei den Kindern mit Verbrennungen im Durchschnitt nur noch $36,5 \pm 13\%$ des markierten Albumins im zirkulierenden Blut nachweisbar; der Anteil lag bei den an Leukämie erkrankten Kindern mit $58,6 \pm 7,1\%$ deutlich höher.

Von den an Sepsis erkrankten Kindern konnte die Albuminschwundrate nach 24 Stunden nur bei zwei Patienten gemessen werden: Bei Patient 4 waren noch $59,8\%$, bei Patient 5 $51,7\%$ in der Zirkulation nachweisbar.

9.9. Vergleich der mit 3 verschiedenen Methoden berechneten Blutvolumina

Es wird das Blutvolumen, das nach Messung nur des Plasmavolumens, bzw. nach Messung nur der Erythrozyten-Masse berechnet wurde, mit dem tatsächlichen Blutvolumen (berechnet als Summe des gemessenen Plasmavolumens und der gemessenen Erythrozyten-Masse) verglichen (Tabelle 5).

Mit der Plasmavolumenmethode, unter Verwendung eines f-cell-Faktors von 0,91, wird das Blutvolumen meist etwas überschätzt; die Abweichungen sind jedoch gering; im Mittel $2,3 \pm 2,9\%$. Die größte Abweichung beträgt 7,1% (bei Patient 1).

Wird das Blutvolumen über die alleinige Messung der Erythrozyten-Masse berechnet, so liegen die Werte meist niedriger. Jedoch zeigen sich hier große Unterschiede, sowohl zwischen den drei Krankheitsgruppen als auch innerhalb einer Gruppe. So liegen die mit dieser Methode ermittelten Blutvolumina der Kinder mit Sepsis im Mittel um $2,1 \pm 4,0\%$ niedriger als die tatsächlichen Volumina; bei Patient 4 ergibt sich mit - 8,5% die größte Abweichung.

Bei den Kindern mit Verbrennungen sind die über die Erythrozyten-Masse ermittelten Volumina ebenfalls stets niedriger. Hier weichen die berechneten Blutvolumina besonders stark von den tatsächlichen ab (- 1,5% bis - 16,4%).

Noch uneinheitlicher sind die mit der 51-Chrom-Methode gewonnenen Werte in der Gruppe der Kinder mit Leukämien; hier reichen die Abweichungen von - 11,6% (Patient 13) bis zu + 14,8% (Patient 18).

9.10. Berechnungen der Blutvolumina ohne f-cell-Faktor
(Tabelle 7)

Bis auf eine Berechnung (Patient 18, f-cell-Faktor 1,04) lagen die nach Bestimmung nur des Plasmavolumens und ohne Berücksichtigung eines f-cell-Faktors geschätzten Blutvolumina immer höher als das tatsächliche Blutvolumen. Die mittlere Abweichung aller Kinder betrug $+ 5,6 \pm 3,4\%$. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den drei Gruppen (Sepsis, Verbrennung, Leukämie) bestand nicht. Nur in einem Fall war die Abweichung größer als 10% (Patient 4: 13,8%).

Wenn das Blutvolumen nach Bestimmung nur der Erythrozyten-Masse und ohne Berücksichtigung eines f-cell-Faktors berechnet wurde, so lagen die Werte im Durchschnitt für alle Kinder um $12,4 \pm 6\%$ niedriger als das tatsächliche Blutvolumen. Die Abweichungen waren zum Teil erheblich (Patient 7: - 24,7%; Patient 6: - 19,1%; Patient 13: - 18,2%). Da das ohne f-cell-Faktor aus dem Plasmavolumen berechnete Blutvolumen in der Regel höher, das aus der Erythrozyten-Masse berechnete Blutvolumen dagegen niedriger liegt als das tatsächliche Blutvolumen, weichen die beiden berechneten Blutvolumina erheblich voneinander ab: Im Mittel beträgt die Differenz $21 \pm 12\%$. Mit durchschnittlich $27,3 \pm 11,3\%$ war die Abweichung in der Gruppe mit Verbrennungen deutlich höher als in der Gruppe mit Sepsis ($21,1 \pm 9,6\%$) bzw. in der Gruppe mit Leukämien ($14,6 \pm 12,6\%$).

9.11. Erythrozyten-Lebenszeiten

Verglichen mit der aus der Literatur (Wintrobe 1981) bekannten normalen Erythrozyten-Lebenszeit von 115 Tagen hatte die Mehrzahl der Kinder eine verkürzte Erythrozyten-Lebenszeit (Tabelle 8).

Sie war bei 6 Kindern um mehr als die Hälfte verkürzt. Ein Kind (Patient 13) verstarb am 5. Tag der Untersuchung, so daß die Erythrozyten-Lebenszeit nicht angegeben werden kann.

Für die Patienten mit Sepsis ergibt sich eine Korrelation zwischen Lebensalter und Erythrozyten-Lebenszeit, d.h., je jünger der Patient war, desto kürzer war die Erythrozytenlebenszeit (Abb. 6). Die Aussagekraft ist wegen der geringen Anzahl von Patienten in dieser Gruppe (n=5) jedoch eingeschränkt.

Sehr unterschiedlich waren die Erythrozyten-Lebenszeiten bei den Kindern mit Verbrennungen. Eine Korrelation zum Ausmaß der Verbrennung konnte nicht gefunden werden. So hatte ein Patient mit einer drittgradigen Verbrennung von 30% der Körperoberfläche (Patient 11) eine völlig normale Erythrozyten-Lebenszeit von 118 Tagen.

Die kürzeste Lebenszeit in dieser Gruppe wurde bei Patient 8 gefunden (20 Tage), der eine drittgradige Verbrennung von 30% der Körperoberfläche erlitten hatte und dessen Verlauf durch Sepsis und Hyponatriämie in den ersten Tagen kompliziert war.

Aus der Gruppe der Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie hatten zwei Kinder normale Erythrozyten-Lebenszeiten (Patient 14 und 15); bei Patient 14 bestand eine Vollremission, bei Patient 15 war die Diagnose zwei Wochen vor Beginn der Messung gestellt worden.

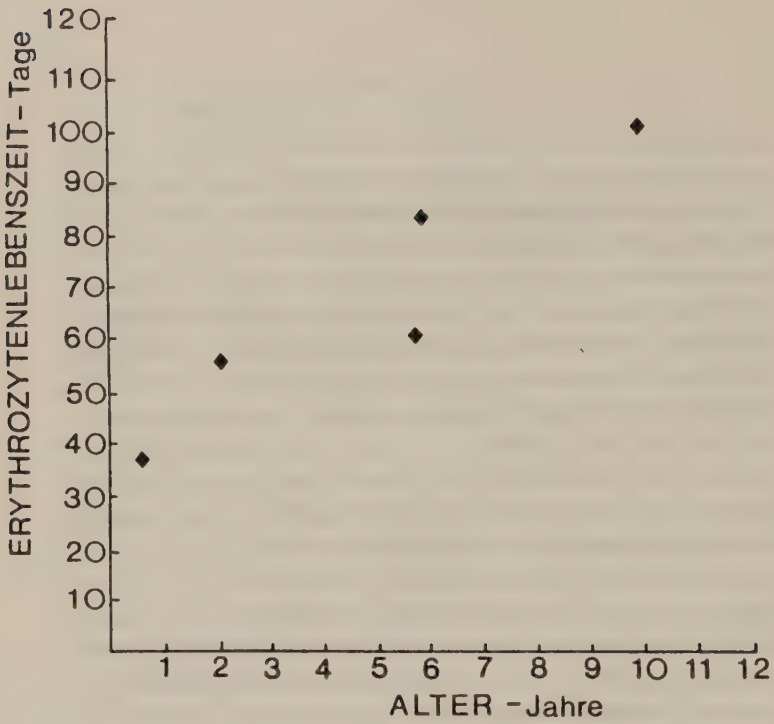


Abb. 6: Beziehung zwischen dem Alter der Kinder mit Sepsis und der Lebenszeit ihrer Erythrozyten.

Extrem kurze Erythrozyten-Lebenszeiten (7 Tage bzw. 9 Tage) werden bei den Patienten mit hämatologischem Rezidiv gefunden (Patient 17 und 18).

Bei 12 Berechnungen wurde der Aktivitätsabfall von $^{51}\text{-Chrom}$ auf ml Erythrozyten, fünfmal auf ml Vollblut bezogen.

Bei drei von diesen fünf Patienten (Patient 8, 16, 17) konnte die Konstanz des Blutvolumens durch eine zweite Berechnung (Verdünnung der markierten Erythrozyten durch Transfusion) nachgewiesen werden (Tabelle 6).

Bei sieben Patienten war der Aktivitätsabfall über die Zeit exponentiell: Abweichungen von der Linearität weisen auf zunehmend beschleunigten Erythrozytenabbau während des Meßvorganges hin (Wintrobe 1981).

10. DISKUSSION DER METHODEN

10.1. Blutvolumenbestimmungen

10.1.1. Vorbemerkungen:

Die Bedeutung der Methodik schlägt sich nieder in der umfangreichen Literatur zu diesem Thema (Schmidt 1968, Schmidt 1974).

Untersuchungen hierzu wurden bei Erwachsenen und Tieren experimentell durchgeführt. Dabei haben sich viele Untersucher mit der Frage beschäftigt, warum Plasmaindikatoren meist größere Volumina ergeben als an Erythrozyten gebundene Indikatoren.

Einige Autoren (Schmidt 1968, Swan und Nelson 1971) bezweifeln die Verlässlichkeit der Plasmavolumenmethode insbesondere unter pathologischen Bedingungen. Dies würde bedeuten, daß die Methode, die für die Patienten weniger belastend (geringere Strahlenbelastung), technisch weniger aufwendig und schneller durchführbar ist, dort nicht zur Verfügung stünde, wo sie eigentlich benötigt wird.

Diese Auffassung steht aber im Gegensatz zu den vielen Veröffentlichungen über Blutvolumina bei bestimmten Krankheitsbildern, die sich sehr wohl miteinander vergleichen lassen und die zum größten Teil auf der Plasmavolumenmethode basieren.

In 124 publizierten Arbeiten über Blutvolumina bei Kindern wurde 74mal ein an Albumin gebundener Indikator verwendet: bei 36 Untersuchungen Evans-blue (T-1824), bei 17 Untersuchungen 125-Jod-Human-Albumin, und bei 21 Untersuchungen 131-Jod-Human-Albumin (Bentele 1977). In neueren Arbeiten (Mader 1980, Linderkamp 1982, Hautmann 1983) wurde ebenfalls Evans-blue verwendet.

Fehlerquellen

Eine Einteilung der Fehlerquellen bei Blutvolumenbestimmungen kann vorgenommen werden in methodenunabhängige und methodenabhängige Fehlerquellen.

Die nachfolgende Tabelle (modifiziert nach Albert 1965) gibt diese Einteilung für die von mir verwendeten Methoden wieder:

- a) Fehler unabhängig von Indikatoren:
 - Injektion der Markierungssubstanzen und Entnahme der Blutproben
- b) Verwendung von 125-Jod-Human-Albumin:
 - Präparation und Aufbewahrung
 - Mischungszeit
 - Verteilungsraum und Schwundraten
- c) Verwendung von 51-Chrom-markierten Erythrozyten:
 - Präparation und Elution
 - Mischungszeit
- d) Variabler f-cell-Faktor

10.1.2. Fehler durch Injektion und Blutentnahme

Die Injektion des Indikators muß vollständig sein, d.h., es dürfen weder wesentliche Rückstände in der Spritze verbleiben, noch darf ein Paravasat entstehen, da hierdurch der Verteilungsraum des Indikators überschätzt würde.

Für die Injektion der Markierungssubstanzen und für die Abmessung der Standardwerte wurden jeweils 2 ml-Einmal-Plastikspritzen verwendet. Albumin haftet nicht an den Wänden dieser Spritzen, wie für Glas-spritzen nachgewiesen wurde (Hobbs 1965). Sowohl bei

der Injektion als auch bei der Gabe der Standards in Eppendorf-Röhrchen bleibt die gleiche kleine Menge im Conus der 2 ml-Spritze, so daß hierdurch keine Verfälschung eintritt.

Bei sorgfältigem Vorgehen lassen sich Spritzen- und Pipettierfehler nach Versuchen, die unter gleichen Bedingungen im selben Labor durchgeführt worden waren, auf $\pm 1,8$ bis 3% (Linderkamp 1974), bzw. maximal $3,8\%$ (Roth 1978) begrenzen. Andere Autoren geben eine Fehlerquote von $\pm 1\%$ an (Hlad und Tanz 1958). Die Injektion der Markierungssubstanzen und die Entnahme der Blutproben erfolgte bei den meisten Kindern über einen Zentralvenenkatheter.

Dieses Verfahren verfälscht die Ergebnisse nicht, wenn der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wird (Leedegaard-Petersen und Engell 1969, Liebrich et al. 1970, Linderkamp 1974, Roth 1978).

10.1.3. Fehler bei der Anwendung von 125-Jod-Human-Albumin

Fehler entstehen bei verzögerter Mischung von 125-Jod-Albumin mit dem zirkulierenden Blut oder bei beschleunigter Elimination aus dem Kreislauf.

Zahlreiche Untersuchungen haben sich dem Problem gewidmet, ob eine einzelne Blutentnahme nach Injektion der Markierungssubstanz ausreichend ist oder ob nur mehrere Blutentnahmen innerhalb eines bestimmten Zeitraumes und die Berechnung von Regressionsgeraden ausreichend genaue Ergebnisse liefern

Die Unsicherheit in diesem Punkt resultiert aus der Tatsache, daß an Albumin gebundene Markierungssubstanzen mit dem Albumin die Gefäßbahn verlassen. Ein Teil des Indikators (insbesondere das nicht gebundene Jod)

verläßt den Intravasculärraum bereits während der Mischungsphase (Lawson 1962, Albert 1963, Swan und Nelson 1971). Abb. 1, Seite 12 zeigt einen typischen Kurvenverlauf, wenn die Zählraten von 125-Jod-Human-Albumin logarithmiert, gegen die Zeit aufgetragen werden. Diese 1937 von Gibson und Evans eingeführte "semilogarithmische" Darstellung ist heute allgemein akzeptiert. Der erste Abschnitt verläuft bogenförmig und repräsentiert die Mischung des Indikators mit dem Plasma. Der zweite Abschnitt verläuft geradlinig mit kontinuierlich abnehmender Aktivität und zeigt den Schwund des Indikators an. Wird nun für eine Plasmavolumenbestimmung nur einmal Blut abgenommen, so muß dies exakt am Ende der Mischungszeit erfolgen. Wird die Abnahmezeit zu früh gewählt, so resultiert daraus eine Unterschätzung des Volumens; erfolgt die Abnahme zu spät, führt sie zu einer Überschätzung des Volumens. Aus diesem Grunde lehnen einige Autoren Blutvolumenbestimmungen, basierend auf Berechnungen nach Entnahme von nur einer Blutprobe ab.

Sie fordern für jede Blutvolumenbestimmung mehrere Blutentnahmen und die Berechnung einer Regressionsgeraden zur Ermittlung der scheinbaren Aktivität zum Zeitpunkt 0 (Achsenabschnitt (a) der Regressionsgleichung) (Gregersen und Rawson 1959, Albert 1963, Seifert et al. 1972).

Das International Committee for Standardization in Hematology (1973) empfiehlt Blutentnahmen nach 10, 20 und 30 Minuten.

Wiederholte Blutabnahmen stellen aber in der Pädiatrie sicherlich ein größeres Problem dar als in der Erwachsenenmedizin; zudem führt die Extrapolation nicht unbedingt zu genaueren Ergebnissen (Schöler und Schnös 1963, Armstrong und Finlayson 1968, Gruber 1968).

Aufgrund seiner Untersuchungen empfiehlt Linderkamp (1978) bei größeren Kindern bei einer einmaligen Blutentnahme den 10-Minuten-Wert zu nehmen; bei Neugeborenen sei der Fehler kleiner, wenn nach 5 Min. eine Probe entnommen wird. Auch andere Autoren fanden bei gesunden Neugeborenen eine Mischungszeit von 5 Min. (Jegier et al. 1964, Bratteby 1967).

Zwei Untersucher aus unserer Arbeitsgruppe fanden bei Neugeborenen eine durchschnittliche Mischungszeit von 7,5 Min. (Roth 1978, Schmidt 1981).

Nach meinen Untersuchungen (Tabelle 3 und Abb. 5, Seite 29) führt auch bei schwerkranken Kindern eine einmalige Blutentnahme nach 10 Min. zu hinreichend genauen Ergebnissen; nicht jedoch bei Kindern mit Hepatosplenomegalie: So war der Fehler bei den 12 Kindern mit Sepsis und Verbrennungen in 10 Fällen kleiner als 5%, einmal 10% und einmal 14%. Wesentlich größer war der Fehler in der Gruppe der Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie bzw. Hepatosplenomegalie.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen. So fand Roth (1978) bei 8 Kindern mit Leukämie eine durchschnittliche Mischungszeit von 14,2 Min., bei 11 Kindern mit Hepatosplenomegalie eine durchschnittliche Mischungszeit von 17,4 Minuten und bei 2 Kindern mit Riesenhämangiomen der Leber eine Verlängerung der Mischungszeit auf 40 Min.. Erklärt wird dieses Phänomen durch die Annahme von langsam fließendem Plasma in vergrößerter Leber und Milz bzw. durch das "Poolen" von Blut in dem Hämangiom.

Andere Untersucher fanden sogar bei Erkrankungen wie Schock normale Mischungszeiten von Plasmaindikatoren (Gibson et al 1947, Gersmeyer und Yasargil 1970, Shoemaker und Iida 1962, Baker et al. 1965, Hoyer et al. 1966). Die Erythrozyten zeigen dagegen eine wesentlich verlängerte Mischungszeit (siehe unten).

Freies, nicht an Albumin gebundenes Jod verläßt unmittelbar nach der intravasalen Injektion den Kreislauf. Der initiale Verlust von freiem Jod führt zur Überschätzung des Blutvolumens. Der Anteil von freiem ^{125}I -Jod soll in den kommerziell erhältlichen Präparationen 2% nicht überschreiten (ICSH 1973). Bei unsachgemäßer Lagerung (z.B. in Raumtemperatur) über einen längeren Zeitraum hat ^{125}I -Jod die Tendenz, sich aus der Bindung von Albumin zu lösen (Albert 1965).

Andere Autoren fanden bei der elektrophoretischen Analyse von kommerziell erhältlichem ^{125}I -Jod-Human-Albumin 8 - 18% des ^{125}I -Jod außerhalb der Albuminbande, zum großen Teil an Polypeptide, die dem Albumin entstammten, gebunden (Swan et al. 1971).

Der Anteil freien Jods wurde von ihnen nicht bestimmt. Der Anteil von freiem Jod in der von mir verwendeten Präparation (Squibb, New Brunswick, New York) beträgt ca 1% (Roth 1978).

Markiertes Albumin verläßt die Gefäßbahn und steht mit dem extravaskulären Albumin im Austausch. Da ein Teil des Indikators bereits während seiner Mischung mit dem Plasma in den Extravaskulärraum abwandert (Lawson 1962; Albert 1963), wird mit markiertem Human-Albumin nicht exakt das (intravasale) Plasmavolumen gemessen. Das so erfaßte Volumen ist ca. 10% größer als das intravasale Volumen (Schmidt 1968).

Verschiedene Untersucher haben darauf hingewiesen, daß die Einteilung der Indikatorkurve in zwei Abschnitte (Abb.1, Seite 12) Konvention ist (Lawson 1962; Hegglin et al. 1962; Schmidt 1968; Swan 1971). Tatsächlich verläßt nach ihren Untersuchungen markiertes Albumin erst nach 2-4 Tagen exponentiell den Intravasalraum. Erst von diesem Zeitpunkt an kann von einer vollkommenen Durch-

mischung im Albuminraum des Körpers ausgegangen werden.

Nach Untersuchungen von Schönberger et al. (1956) gibt es funktionell zwei verschiedene Albuminfraktionen:

1. rasch austauschbares Albumin, bestehend aus dem intravasalen Albumin plus 8 - 20% des extravasalen Albumins;
2. langsames austauschbares Albumin;
das extravasale Albumin macht ca. 50 - 60% des gesamten Albumins aus.

Der Gesamtraum, der mit Plasmavolumenindikatoren nach der ersten Phase der schnellen Durchmischung erfaßt wird, wurde als "aktives" oder "totales" Plasmavolumen, der extravasale Raum, der offensichtlich mit dem intravasalen Volumen funktionell verbunden ist, als "excess plasma" bezeichnet (Hegglin et al. 1962; Baker 1963; Anderson und Gabuzda 1964; Schmidt 1968; Wilson und Mills 1970).

Besonders schwerwiegend ist, daß mit verschiedenen Plasmaindikatoren verschiedene "Räume" gemessen werden. Dabei läßt sich folgende Reihe aufstellen:

T-1824 (Evans blue) > 125-Jod-Human-Albumin > Dextran > 131-Jod-Immunglobulin > 131-Myelomaprotein > 131-Jod-Fibrinogen (> 51-Chrom-markierte Erythrozyten).

Das heißt, je größer das markierte Molekül ist, desto kleiner ist das "Plasmavolumen" (Anderson 1964; Serkes et al. 1965; Schmidt 1968; Swan 1971).

Da Blutvolumenbestimmungen jedoch vergleichend durchgeführt werden, spielt dies nur eine untergeordnete Rolle, wenn die Methode benannt wird und wenn sie reproduzierbare und untereinander vergleichbare Werte ergibt (Bentele 1977; Linderkamp 1978).

Nach diesen Ergebnissen müßte jedoch korrekterweise vom Indikatorraum gesprochen werden.

Wenn der von mir mit 125-Jod-Human-Albumin ermittelte Raum als Plasmavolumen bezeichnet wurde, so gilt dies mit dieser Einschränkung.

In den Kreislauf des Neugeborenen eingebrachte und an Albumin gebundene Plasmaindikatoren verlassen nach 10 Minuten zu etwa 2-6% (Mollison et al. 1950, Bratteby 1967; Parving et al. 1973), nach 1 Stunde zu etwa 15-20% (Mollison et al. 1950; Steele 1962; Roth 1978; Schmidt 1981) den intravasalen Raum.

Bei Kindern über 2 Jahren fand Linderkamp (1974) einen Verlust von ca. 8% in der ersten Stunde; relativ hohe Schwundraten von Evans blue (19,8%/h) fand Hausmann (1983) bei Kindern (vgl. Bentele 1977).

Den Kreislauf gesunder Erwachsener verläßt mit Radiojod markiertes Human-Albumin nach 10 Minuten zu 1-3%, nach 30 Minuten zu 5%, nach 1 Stunde bis zu 10%, nach 24h zu 39% (Pritchard et al. 1955; Tuckman et al. 1959; Albert 1963; Anderson und Gabuzda 1964; Giebel 1966; Lob et al. 1972).

Erhöhte Schwundraten werden mit der sog. Porentheorie z.B. bei Herzinsuffizienz (Reeve und Franks 1956; Martens 1969), erklärt. Die Porengröße variiert mit dem Kapillardruck (Shirley et al. 1957).

Der Gefäßinnendruck hängt wiederum vom Verhältnis Füllungszustand des Kreislaufsystems zur Gefäßkapazität ab. So nimmt bei Verabreichung von Katecholaminen oder Angiotensin (Parving et al. 1974_a) infolge Vasokonstriktion die Gefäßkapazität^{ab} der Druck steigt an: der transkapilläre Albuminschwund steigt entsprechend an. Der Gefäßinnendruck steigt auch an, wenn das Blutvolumen z.B. durch Infusionen zunimmt. Induzierte Hypervolämie führt daher ebenfalls zu gesteig-

gertem Albuminschwund (Parvin et al. 1974_b; Friedman et al. 1976). So weisen spät abgenabelte Neugeborene mit entsprechend hohem Blutvolumen höhere Schwundraten auf als früh abgenabelte (Ingomar und Klebe 1974). Bei ihren Untersuchungen an 69 Neugeborenen fand Schmidt (1981) ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der Größe des Blutvolumens und der Albuminschwundrate. Eigene, noch nicht veröffentlichte Untersuchungen, durchgeführt bei 14 Neugeborenen vor und nach Austausch wegen Sepsis oder Hyperbilirubinämie, bestätigen diese Beziehung.

Alle diese Beobachtungen unterstützen die Vorstellung eines "stretched pore" Mechanismus, d.h., der mechanischen Eröffnung von Gefäßporen durch Dehnung (Wassermann et al. 1955; Parving et al. 1974_{a+b}).

Typische Beispiele erhöhter Permeabilität für Albumin infolge Änderung der Eigenschaften der Kapillaren stellen das nephrotische Syndrom und Verbrennungen dar: Beim nephrotischen Syndrom liegt eine Strukturveränderung der Basalmembran der Glomerularkapillaren vor, die auch für Makromoleküle durchlässiger wird (Hardwick und Soothill 1961; Romen 1976).

Bei Verbrennungen werden Kapillaren sowohl lokalthermisch als auch systematisch durch entstehende toxische Substanzen durchlässiger, so daß große Mengen von Proteinen verloren gehen (Linderkamp et al. 1977).

Schädigung der Gefäßwand als Ursache erhöhten Albuminschwundes wird außerdem bei Diabetes (Parvin et al. 1973), Hypothyreose, maligner Hypertonie (Parvin et al. 1974_{a+b}; Plouine et al. 1978) diskutiert. Erhöhte Albuminelimination querschnittsgelähmter Patienten wird als Folge gestörter Zirkulation im gelähmten Bereich interpretiert, die zu erhöhter Gefäßpermeabilität führt (Lob et al. 1972; Seifert et al. 1974; Ring et al. 1974; Roth 1978).

Schmidt (1981) fand außerdem einen deutlichen Zusammenhang zwischen erhöhtem Albuminschwund und Azidose und Sepsis. Auch Horwitz et al. (1972) fanden beim septischen Schock einen deutlich beschleunigten transkapillären Albuminschwund.

Aufgrund der Tatsache, daß Plasmaindikatoren die Blutbahn verlassen und dies unter pathologischen Bedingungen auch mit unterschiedlichen Eliminationsraten, veranlaßte Schmidt (1968), nach der Verlässlichkeit der Plasmavolumenmethode zu fragen. In älteren Publikationen wird behauptet, daß unter pathologischen Bedingungen Plasmavolumenmethoden kaum verwertbar seien (Hopper et al. 1944_{a+c}); z.B. würden bei Nephrose alle Methoden versagen (Wollheim 1928; Wish et al. 1950). Auch bei dekompensierter Herzinsuffizienz würde das Plasmavolumen überschätzt werden (Schmidt und Hoffmann 1960; Tuckman und Finnerty 1961; Thomas und Bartter 1961).

Im Gegensatz hierzu fand Roth (1978) bei Kindern mit nephrotischem Syndrom ein um 15% erniedrigtes Blutvolumen mit 125-Jod-Human-Albumin, obwohl er bei diesen Kindern eine hohe Albuminschwundrate von 21,5% in der ersten Stunde ermittelte.

Meine eigenen Ergebnisse, die bei schwerkranken Kindern ermittelt wurden, lassen auf keinen Fall den Schluß zu, daß steigende Eliminationsraten von Albumin zu einer Überschätzung des Plasmavolumens führen (Tabelle 3 und Abb. 7). Genauso wenig läßt sich aufgrund der vorliegenden Untersuchung belegen, daß ein beschleunigter Albuminschwund die Entnahme mehrerer Blutproben erfordert, da keine Korrelation zwischen der Albuminschwundrate und der Größe des Fehlers bei Abnahme nur einer Blutprobe nach 5 oder 10 min. besteht (Tabelle 3).

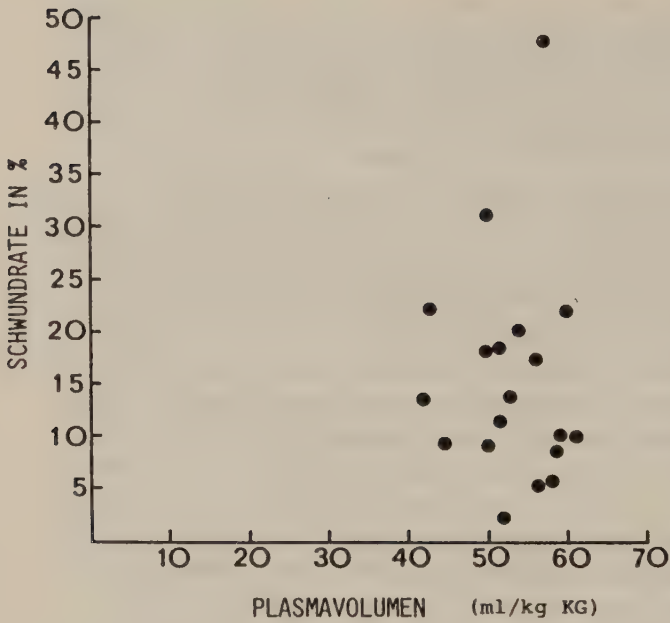


Abb. 7: Beziehung zwischen Albuminschwund (%) nach 60 Minuten und Größe des Plasmavolumens.

10.1.4. Fehler bei der Anwendung von 51-Chrom-markierten Erythrozyten

Die Markierung von Erythrozyten mit Radiochrom gelingt nur mit 6-wertigem anionischem Chromat ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$). Das Radionuklid wird nach seiner Passage durch die Erythrozytenmembran in eine 3-wertige Form überführt und innerhalb des Hämoglobins ausschließlich an die β -Polypeptidketten des Globins gebunden (Gray und Sterling 1950; Pearson 1963 und 1966; Schmidt 1966).

Geschwindigkeit und Ausmaß des 51-Chromeinbaus werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst. So verläuft die Inkorporation bei Raumtemperatur wesentlich langsamer als bei 37°C (Gray und Sterling 1950; Schmidt 1966).

Wird $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ -Lösung nicht zu deplasmatisierten Erythrozyten, sondern zu ACD-stabiliertem Vollblut zugesetzt, dann ist die erythrozytäre 51-Chromaufnahme gering vermindert (Gray und Sterling 1950; Donuhue et al. 1955; Mollison und Veall 1955). Benutzt man Citrat, Heparin oder EDTA als Antikoagulantien, so steigt der Anteil von freiem 51-Chrom im Serum (Necheles et al. 1953; Mollison und Veall 1955; Cooper und Owen jun. 1953; McCall und Keller 1960; Seifert und Messmer 1970). Die Bindung des 51-Chrom an Hämoglobin ist sehr stabil. Die Elutionsrate pro Tag liegt bei Gesunden, wieder in Abhängigkeit von der Markierungsmethode, zwischen 0,6% und 2%; sie steigt bei einigen hämolytischen Erkrankungen bis auf 6% an (Mollison 1961; Cline und Berlin 1963; Pearson 1966; ICSH 1971 und 1980; Uchida et al. 1976).

Unterschiedliche Elutionsraten wirken sich jedoch nur bei Messung der Erythrozytenlebenszeit aus und werden dort diskutiert.

Markierte Erythrozyten verlassen den Kreislauf im Gegensatz zu markiertem Albumin nicht während der ersten Stunden nach intravenöser Injektion, so daß die Berücksichtigung einer Schwundrate entfällt.

Dafür entsteht aber unter pathologischen Bedingungen, mehr als mit Plasmaindikatoren, das Problem verzögerter Mischung.

So fanden Gibson et al. (1947) sowie Gersmeyer und Yasargil (1970) im hämorrhagischen Schock eine Sequestrierung von Erythrozyten, während die Mischungszeit von Plasmaindikatoren normal war.

Eine verzögerte Äquilibration von Erythrozyten, die zu einer initialen Abnahme der 51-Chrom-Aktivität im Blut führt (Abb. 2, Seite 18), zeigt die Existenz von 2 Kompartimenten von Erythrozyten an: das erste Kompartiment besteht aus schnell bzw. normal zirkulierenden Erythrozyten (Baker et al. 1965; Huggins et al. 1966; Iida 1962; Suzuki et al. 1964).

Die Existenz von langsam zirkulierenden Erythrozyten wird als Folge gestörter Mikrozirkulation interpretiert, die zur Formation reversibel aggregierter Erythrozyten führt. Vermehrte Aggregation von Erythrozyten und verzögerte Äquilibration wurden sowohl bei Schockzuständen (Baker et al. 1965; Chien 1969; Huggins et al. 1966; Messmer und Brendel 1971; Rustad 1966; Rystrøm et al. 1971; Seifert und Messmer 1971; Shoemaker und Iida 1962; Suzuki et al. 1964), als auch bei Sepsis (Horwitz et al. 1972; Scholz et al. 1975) und Verbrennungen (Iida et al. 1962; Schoen et al. 1971) beschrieben.

Die Ergebnisse meiner Arbeit bestätigen die oben angeführten Befunde: bei 6 Kindern war die Mischungszeit der markierten Erythrozyten zum Teil erheblich verlängert (Tabelle 4, Abb. 2, Seite 18).

Dabei fanden sich verlängerte Mischungszeiten in allen drei Gruppen. Daraus läßt sich folgern, daß bei Kindern mit Erkrankungen, die mit gestörter Mikrozirkulation einhergehen, die Blutvolumenbestimmung mit 51-Chrom-markierten Erythrozyten nicht auf der Basis nur einer Blutentnahme, etwa nach 10 Minuten, vorgenommen werden darf.

10.1.5. Variabler f-cell-Faktor

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen (Schmidt 1968) kann für gesunde Erwachsene im Durchschnitt ein f-cell-Faktor von 0,91 angenommen werden. Ein ähnlicher Wert wurde bei gesunden Versuchstieren gefunden (Schmidt 1968). Bei Erwachsenen mit "chronischer Sepsis" fanden Mahoney und Baugh (1968) einen Wert von $0,78 \pm 10$. Höhere Faktoren (1,04) zeigten Patienten mit Splenomegalie. Die Größe der Faktoren korrelierte mit der Milzgröße (Verel 1954; Fudenberg und Mahoney 1956; Fudenberg et al. 1956; Loria et al. 1962).

Keine signifikanten Veränderungen zeigten erwachsene Patienten mit Verbrennungen (Davies 1960). Bei Pavianen mit akutem septischen Schock (Horwitz et al. 1972) und bei Hunden nach schweren Verbrennungen (Iida et al. 1962) wurden ebenfalls Faktoren von 0,91 gefunden.

Untersuchungen des f-cell-Faktors von Kindern liegen, verglichen mit der Fülle von Daten, die bei Erwachsenen erhoben wurden, nur in geringer Zahl vor: bei gesunden Neugeborenen wurden mittlere Werte von 0,87 (Mollison et al. 1950) und 0,90 (Bratteby 1967) gefunden. Kinder mit Hypopituitarismus (Rodriguez et al. 1971), zyanotischen Herzvitien (Scott et al. 1951; Rosenthal et al. 1971) wiesen Werte von etwa 0,89 auf.

Relativ niedrige Werte ($\bar{X} = 0,83$) zeigen Neugeborene mit Hydrops congenitum (Phibbs et al. 1974) sowie Frühgeborene mit schwerem Atemnotsyndrom (Linderkamp et al. 1979).

Höhere f-cell-Faktoren (0,91-0,95) wurden bei Kindern mit hämolytischen Anämien ermittelt (Erlandson et al. 1958, 1959, 1960).

In Tabelle 5 sind die f-cell-Faktoren der von mir untersuchten Kinder angegeben.

Diese lagen bei Kindern mit Sepsis und Verbrennungen mit Mittelwerten von $0,87 \pm 0,04$ bzw. $0,86 \pm 0,05$

geringfügig unter 0,91; bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie betrug er im Durchschnitt $0,91 \pm 0,07$. In Übereinstimmung mit den Befunden bei Erwachsenen mit Splenomegalie korrelierte die Größe des f-cell-Faktors mit der Milzgröße (Abb. 3, Seite 25).

Wie sich die Abweichungen des tatsächlichen f-cell-Faktors von 0,91 auf die Genauigkeit der Blutvolumenbestimmung auswirkt, zeigt Tabelle 9.

Die größten Abweichungen fanden sich bei der 51-Chrom-Methode: Der Fehler war bei 8 von 18 Untersuchungen größer als 5%, die größten Abweichungen ergaben sich für Patient 18 mit einer Überschätzung des Volumens um 14,8% und für Patient 7 mit einer Unterschätzung um 16,4%. Bei der Plasmavolumen-Methode hingegen liegt die Fehlerbreite in einem für klinische Zwecke kaum relevanten Bereich. Die größte Abweichung wurde hier bei Patient 7 mit einer Überschätzung des Blutvolumens um 6,9% errechnet; durchschnittlich für alle Untersuchungen wurde ein Fehler von $1,9 \pm 2,6\%$ ermittelt.

Unsicherheiten über den Quotienten aus Körperhämatokrit und venösem Hämatokrit haben dazu geführt, daß einige Untersucher Blutvolumenbestimmung ohne Berücksichtigung eines f-cell-Faktors vorgenommen haben (Schmidt 1968).

Die Auswirkung eines solchen Vorgehens kann der Tabelle 7 entnommen werden:

In Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur (Anderson 1964; Serkes et al. 1965; Schmidt 1968; Swan 1971) wurde folgende Reihenfolge ermittelt:

$$BV_{125J} > BV_{125J+51Cr} > BV_{51Cr}$$

10.1.6. Zusammenfassung und Wertung

Die Ergebnisse von Blutvolumenbestimmungen müssen stets auf mit der gleichen Methode ermittelte Normalwerte bezogen werden. Die ausführliche Beschreibung der Methode ist daher unerlässlich.

Nach den eigenen Untersuchungen liefert die Berechnung des Blutvolumens durch Bestimmung des Plasmavolumens bei pädiatrischen Intensivpatienten ausreichend genaue Ergebnisse; die getrennte Bestimmung von Erythrozytenmasse und Plasmavolumen ist somit selbst bei dieser Patientengruppe nicht erforderlich. Auch bei schwerstkranken Kindern genügt die Abnahme von nur einer Probe nach 10 Minuten, wenn die Plasmavolumenmethode gewählt wird. Diese Aussage gilt nicht für Kinder mit Hepatosplenomegalie. Für sie empfiehlt sich, Mischungskurven zu erstellen und mittels Regressionsgeraden die scheinbare Aktivität zum Zeitpunkt Null zu errechnen.

Ein erhöhter Albuminschwund führt nicht zu einer größeren Ungenauigkeit, auch nicht bei Abnahme nur einer Blutprobe nach 10 Minuten.

Größere Abweichungen des tatsächlichen f-cell-Faktors, von dem von den meisten Autoren empfohlenen Wert von 0,91, kommen vor. Bei der Plasmavolumenmethode liegen die sich daraus ergebenden Fehler der Berechnung des Blutvolumens unter 7 %.

Dieser Fehler wird wesentlich größer, wenn das Blutvolumen aus der Erythrozytenmasse berechnet wird. Bei dieser Methode muß bei schwerkranken Kindern wesentlich mehr mit verlängerter Mischungszeit gerechnet werden, so daß bei diesen die Abnahme mehrerer Blutproben gefordert werden muß.

10.2. Erythrozytenlebenszeit-Bestimmung

10.2.1. Vorbemerkungen

Erythrozytenlebenszeit-Bestimmungen sind durch indirekte Methoden (z.B. durch Messung der Eisenkinetik und des Hämoglobin-Katabolismus) oder durch direkte Methoden möglich. Bei den direkten Methoden unterscheidet man zwischen "Cohort"-Methoden und "Random-labeling"-Methoden.

Bei der "Cohort"-Methode werden markierte Substanzen in einer Gruppe (cohort) von neu geformten Zellen eingebaut. Verwendet werden ^{59}Fe , ^{75}Se -Methionin, ^{15}N -Glycin, ^{14}C , ^3H und $\text{DF-}^{32}\text{P}$, die während der Erythropoese in Hämoglobin eingebaut werden. Sie verbleiben in der Zelle, solange diese lebt. Trägt man die Aktivitäten gegen die Zeit auf, so ist die resultierende Kurve durch ein Plateau charakterisiert, deren Zeitdauer der Lebenszeit der Erythrozyten entspricht. (Abb. 8). Blutproben müssen also über längere Zeit (bis 120 Tage) entnommen werden.

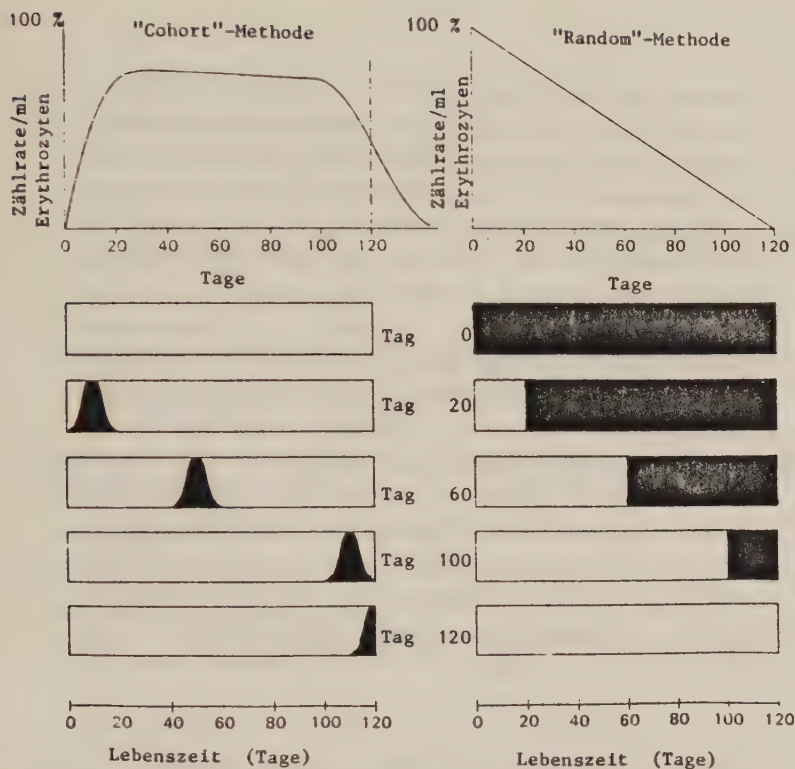


Abb. 8: Direkte Methoden der Erythrozytenlebenszeit-Bestimmung:
Die schwarzen Felder entsprechen der Altersverteilung der markierten Erythrozyten. Diese Darstellung gilt nur, wenn der Abbau der Erythrozyten ausschließlich durch Alterung erfolgt (nach Wintrobe 1981).

Bei der "Random-labeling"-Methode werden Markierungssubstanzen verwendet, die an zirkulierende Erythrozyten gebunden werden, unabhängig von ihrem Alter. Dadurch kommt es zu einem Schwund der Markierungssubstanz aus der Zirkulation von Beginn der Messung an. Die Lebenszeit der Erythrozyten steht in Beziehung zu der Zeit, in der die Markierungssubstanz verschwindet (Extinktionszeit).

Die Untersuchungszeit ist wesentlich kürzer als bei der "Cohort"-Methode (Berlin et al. 1964, Wintrobe 1981).

Für Klinik und Forschung hat sich die "Random-labeling"-Methode als praktischer erwiesen. Weit überwiegend wird ^{51}Cr als Markierungssubstanz verwendet.

In den "Recommended Methods for Radioisotope Red Cell Survival Studies" (ICSH 1971 und 1980) wird diese Methode empfohlen und im Detail beschrieben.

10.2.2. Elution von ^{51}Cr

Der Einfluß verschiedener Faktoren auf den Einbau von ^{51}Cr in Erythrozyten ist auf Seite 47 diskutiert worden.

^{51}Cr hat den Nachteil, daß es kontinuierlich aus den Erythrozyten eluiert wird. Diese Elutionsrate beträgt in Abhängigkeit von der Markierungsmethode zwischen 0,6 und 2%: sie steigt bei einigen hämolytischen Erkrankungen bis auf 6% an (Seite 47).

In früheren Jahren wurden die Ergebnisse von Erythrozytenlebenszeit-Bestimmungen mittels ^{51}Cr angegeben als Halbwertszeit ($T^{1/2}_{^{51}\text{Cr}}$), d.h., es wurde die Zeit angegeben, zu der die gegen die Zeit aufgetragene Zählrate 50% des Ausgangswertes betrug (korrigiert um den

physikalischen Zerfall). Da die Elutionsraten von 0,6 bis 2% in der gleichen Größenordnung liegen wie die normale tägliche Abbauraten, wurden bei Gesunden $T^{1/2}_{51Cr}$ zwischen 25 und 35 Tagen gefunden. Die tatsächliche Halbwertszeit beträgt jedoch im Mittel 60 Tage (Mollison und Veall 1961).

Das International Committee for Standardization in Hematology (1971) hat empfohlen, von dieser Darstellungsweise Abstand zu nehmen und statt dessen die tatsächlichen Lebenszeiten der Erythrozyten anzugeben. Hierzu ist notwendig, Korrekturen für den physikalischen Zerfall und für die tägliche Elution vorzunehmen (Tabelle 2).

Abbildung 9 zeigt die Abnahme der ^{51}Cr -Aktivität verglichen mit einer "idealen" Markierungssubstanz. Bei Verwendung eines zu niedrigen Korrekturfaktors der Elution werden zu kurze "Lebenszeiten" und bei zu hohem Korrekturfaktor verlängerte "Lebenszeiten" berechnet.

Korrekturfaktoren für bestimmte Markierungsverfahren sind angegeben in den "Recommended Methods for Radioisotope Red Cell Survival Studies" (ICSH 1980).

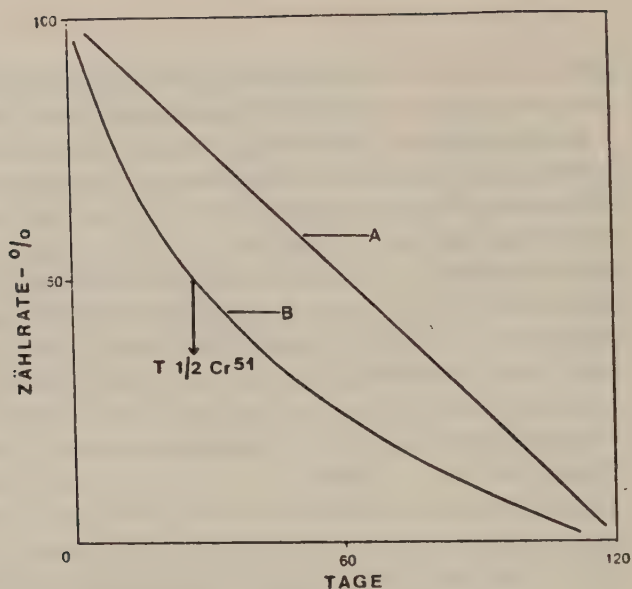


Abb. 9: Kurve B: Abnahme der ^{51}Cr -Aktivität während 120 Tagen ohne Korrektur der Elution.
Kurve A: "idiale" Markierungssubstanz ohne Elution.

Die Frage, inwieweit bestimmte hämatologische Erkrankungen die Elutionsrate beeinflussen, haben Uchida et al. (1976) untersucht. Sie fanden normale Elutionsraten bei myeloproliferativen Erkrankungen, hereditärer Sphärozytose, akuten Leukämien, Eisenmangelanämien, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura und aplastischer Anämie, obwohl die Lebenszeiten der Erythrozyten zum Teil erheblich verkürzt waren (z.B., hereditäre Sphärozytose: 41 Tage).

Bei Patienten mit "kongestiver Splenomegalie" war die tägliche Elutionsrate mit $2,14\% \pm 0,77\%$ leicht, bei Patienten mit autoimmun-hämolytischen Anämien mit $5,31 \pm 2,62\%$ stark erhöht. Über die Ursache der erhöhten Elutionsraten bei diesen Erkrankungen kann nur spekuliert werden.

Bei der für diese Arbeit gewählten Markierungsmethode wurde eine tägliche Elutionsrate von $1,83\%$ angenommen (Seite 11). Es muß nach den Untersuchungen von Uchida et al. (1976) davon ausgegangen werden, daß der Korrekturfaktor für die Patienten mit erheblicher Splenomegalie (Patienten 16, 17, und 18) zu niedrig gewählt wurde; bei den Patienten 17 und 18 ist die Lebenszeit jedoch derart verkürzt (Tabelle 8), daß dieser Fehler vernachlässigt werden kann. Die Frage, ob bei den Kindern mit Sepsis oder Verbrennungen, die eine erheblich verkürzte Lebenszeit der Erythrozyten aufweisen, erhöhte Elutionsraten eine Rolle spielen, kann nicht beantwortet werden, da entsprechende Untersuchungen fehlen.

10.2.3. Änderung von Erythrozytenproduktion, Erythrozytenabbau oder des Blutvolumens während der Messung der Lebenszeit

Wie sich unterschiedliche Produktionsraten der Erythrozyten auf die Messung der Lebenszeit auswirken, wenn die Meßwerte als Zählrate/ml Erythrozyten ausgedrückt werden, zeigen die Abb. 10 und Abb. 11.

Bei normaler mittlerer Erythrozytenlebenszeit von 120 Tagen und konstantem Blutvolumen wird bei einer um die Hälfte reduzierten Erythrozyten-Neubildungsrate eine Erythrozytenlebenszeit von 180 Tagen ermittelt.

Daraus wird ersichtlich, daß zum Beispiel bei einer Hämolyse die Lebenszeit "normal" gefunden werden kann, oder das Ausmaß der Hämolyse unterschätzt werden kann, wenn zusätzlich die Erythropoese beeinträchtigt ist.

Umgekehrt kommt es durch "Verdünnung" der Erythrozyten infolge Zunahme der Erythropoese zu einer scheinbaren Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit.

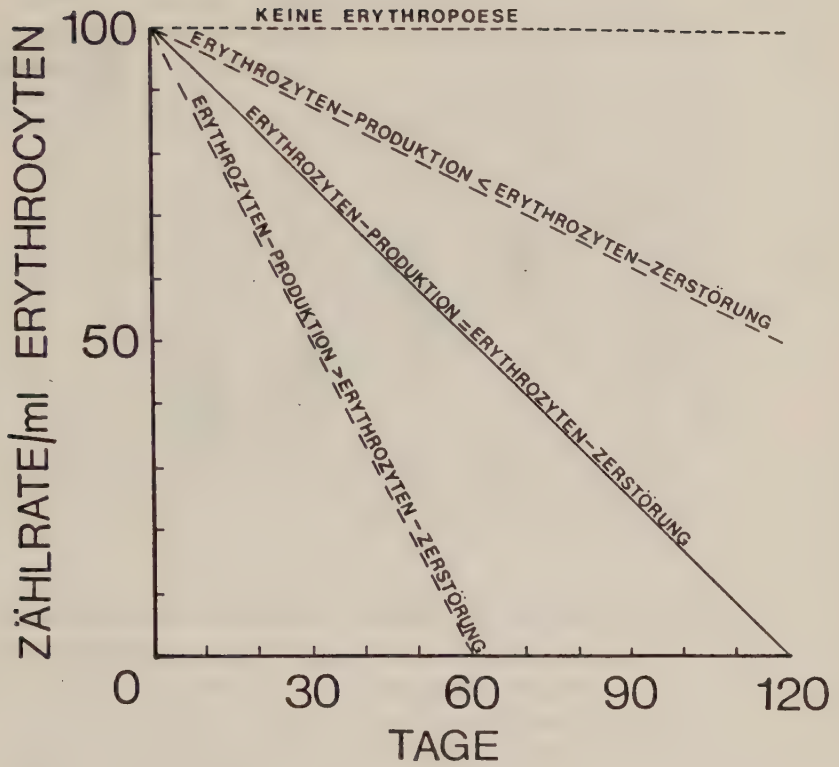


Abb.10: Der Einfluß von Produktions- und Abbauraten der Erythrozyten auf die Messung der Erythrozytenlebenszeit.

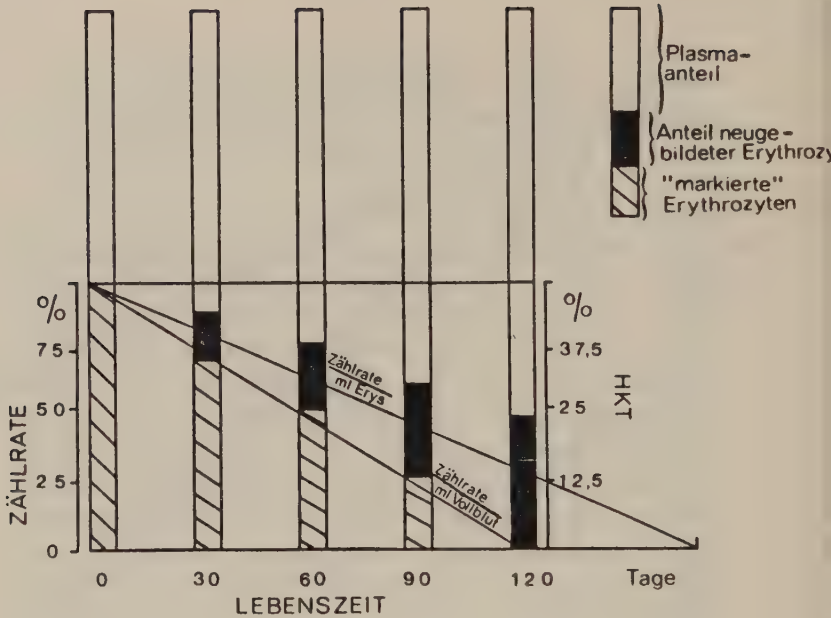


Abb. 11: Messung der Erythrozytenlebenszeit bei einer um die Hälfte reduzierten Erythropoese (Konstanz des Blutvolumens und Abbau nur durch Alterung vorausgesetzt).

Nach 60 Tagen sind nur noch 50% der 51-Chrom-markierten Erythrozyten vorhanden. Diese zirkulieren in einer um 25% reduzierten Erythrozytenmasse. Der Quotient Zählrate/ml Erythrozyten würde eine Lebenszeit von 180 Tagen ergeben. Der Quotient Zählrate/ml Vollblut ergibt die richtige Lebenszeit von 120 Tagen.

Diese Beispiele verdeutlichen, warum Erythrozytenlebenszeiten exakt nur unter steady state -Bedingungen gemessen werden können.

Für praktische Zwecke wird man dann von konstanten Bedingungen bei einem Patienten ausgehen können, wenn sich in den zwei Monaten vor Beginn der Messung und während des Meßzeitraumes die Retikulozytenzahl und die Hämoglobinkonzentration nicht entscheidend verändert haben und wenn der Patient keine Transfusionen erhalten hat. Ändern sich diese Parameter, so besteht die Möglichkeit - unter der Voraussetzung, daß das Blutvolumen konstant ist - die Lebenszeit der Erythrozyten annähernd zu schätzen, indem man die Zählrate/ml Vollblut gegen die Zeit aufträgt (ICSH 1971 und 1980).

Bei konstantem Blutvolumen und gleichmäßigem Abbau der ältesten Erythrozyten erfolgt die Abnahme der (um die Elutionsrate korrigierten) 51-Cr-Aktivität linear. Nicht-lineare Abnahme der 51-Cr-Aktivität weist auf zusätzliche Destruktion jüngerer Zellpopulationen(d.h., Hämolyse) hin (Wintrobe 1981).

Bei den von mir untersuchten Kindern konnte weder von konstanten Bedingungen ausgegangen werden, noch war eine Hämolyse auszuschließen. Durch Vergleich der Hämoglobin- und Hämatokritwerte sowie der Retikulozytenzahlen vor Beginn der Messung und während des Meßzeitraumes wurde geprüft, ob annähernd konstante Bedingungen vorlagen. Bei den akut erkrankten Kindern wurde anamnestisch ausgeschlossen, daß in einem größeren Zeitraum vor Meßbeginn Erkrankungen vorgelegen hatten, die das blutbildende System hätten beeinträchtigen können.

Waren keine konstanten Bedingungen gegeben, so wurden die Meßwerte als Zählrate/ml Vollblut ausgedrückt.

Dies war erforderlich bei den Patienten 8, 10, 16, 17 und 18.

Mit der auf Seite 21 beschriebenen Methode konnte bei den Patienten 8, 16 und 17 nachgewiesen werden, daß sich das Blutvolumen während des Meßzeitraumes nicht wesentlich verändert hatte (Tabelle 6).

Für jeden Patienten wurden die Meßwerte linear und logarithmisch aufgetragen. Anhand der Regression mit dem höheren Korrelationskoeffizienten wurde die Erythrozytenlebenszeit berechnet. Abweichungen von der Linearität zeigen eine Zellzerstörung (z.B. durch Hämolyse) zusätzlich zur Alterung an (Wintrobe 1981). Tatsächlich hatten die Patienten, bei denen die logarithmische Regression die engere Beziehung ergab, sehr kurze Lebenszeiten (Tab. 8).

Obwohl bei Patient 1 mit 38 Tagen eine stark verkürzte Lebenszeit gemessen wurde, war hier der Korrelationskoeffizient bei linearem Auftragen größer; eine Erklärung hierfür ist vielleicht der sehr kurze Meßzeitraum von nur 8 Tagen.

Die hohen Korrelationskoeffizienten bei der Messung der Erythrozytenlebenszeiten (Tabelle 8) zeigen an, daß die Meßdaten zuverlässig waren, obwohl bei der Markierung der Erythrozyten eine relativ geringe Dosis von 0,1 µg/kg 51-Chrom zugeführt wurde (ICSH 1981 und 1980).

10.2.4. Zusammenfassung und Wertung

Auch bei schwerkranken Kindern, bei denen häufig mit Störungen der Produktion und des Abbaus von Erythrozyten gerechnet werden muß, lassen sich Messungen der Erythrozytenlebenszeiten durchführen. Die Interpretation der Meßergebnisse ist nur zusammen mit den klinischen Angaben möglich; die Ergebnisse sind für den klinischen Gebrauch ausreichend genau. Sie liefern wertvolle Informationen, die u.U. mit anderen Methoden nicht gewonnen werden können (z.B. Hämolyse).

11. Klinische Relevanz der Ergebnisse

11.1. Vorbemerkungen

Die Untersuchungen wurden bei schwerkranken Kindern durchgeführt. Die Ergebnisse waren im Einzelfall sehr wichtig für die klinische Betreuung. Bei der Auswertung aller Ergebnisse standen methodische Fragen im Vordergrund. Im Folgenden werden für jede Krankheitsgruppe getrennt die für die Klinik relevanten Ergebnisse noch einmal kurz aufgeführt. Ihre Aussagekraft für die einzelne Krankheitsgruppe ist jedoch wegen der geringen Fallzahl bei den drei Krankheitsbildern (Sepsis, Verbrennungen, akute lymphatische Leukämien) eingeschränkt.

Die Ergebnisse der Blutvolumenbestimmungen wurden mit der von Linderkamp (1978) erstellten Normwerte-Tabelle verglichen (Abb. 12).

Als Normalwert für die Lebenszeit von Erythrozyten werden 115 Tage angenommen.

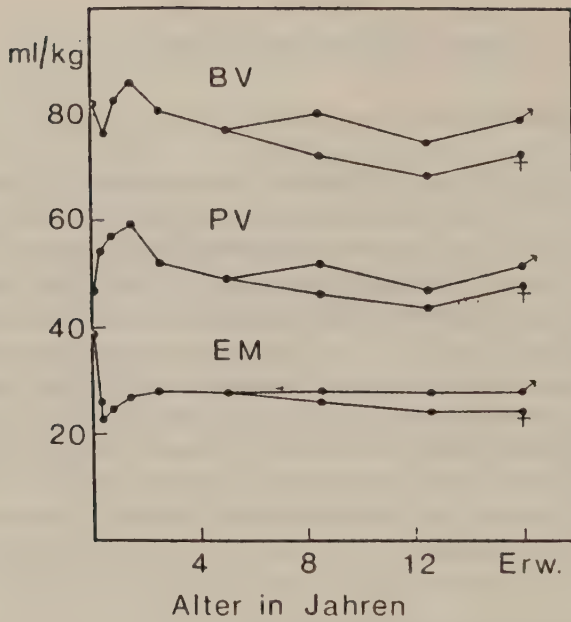


Abb. 12: Altersabhängiger Verlauf von Blutvolumen (BV), Plasmavolumen (PV) und Erythrozytenmasse (EM). Mittelwerte von 160 Kindern in einem Alter von 1 Stunde bis zu 14 Jahren (aus Linderkamp 1978).

11.2. Sepsis

Von den 5 Kindern mit Sepsis hatten 2 Kinder ein normales Blutvolumen (Patient 2 und Patient 3). Das Blutvolumen von Patient 4 war mit 94 ml/kg Körpergewicht relativ hoch; bei den Patienten 1 und 5 war es mit 56 ml/kg Körpergewicht, bzw. 57 ml/kg Körpergewicht relativ niedrig. Die Erythrozytenmasse war bei diesen beiden Patienten auf 15 ml/kg Körpergewicht erniedrigt. Diese Erniedrigung wurde nicht durch eine kompensatorische Erhöhung des Plasmavolumens ausgeglichen. Die Plasmavolumina waren bei diesen beiden Patienten eher niedrig.

Bei Patient 4 war die Erythrozytenmasse stark erhöht; das Plasmavolumen war gering erhöht. Die Grunderkrankung des Patienten war eine Mukoviszidose mit bereits erheblicher Rechtsherzbelastung. Die Erhöhung der Erythrozytenmasse ist durch die chronische Hypoxämie (Linderkamp 1974) erklärt, die Erhöhung des Plasmavolumens weist auf eine Rechtsherzdekompensation hin (Hegglin und Rutishauser 1962; Schmidt 1968).

Von Bedeutung bei diesem Patienten ist, daß der schon relativ hohe periphere Hämatokrit nicht die sehr starke Erhöhung der Erythrozytenmasse widerspiegelt. Die an Sepsis erkrankten Kinder wiesen eine leicht erhöhte Albumin-Schwundrate von durchschnittlich $10,2 \pm 2,3\%$ auf (Normalwert bei Kindern nach Linderkamp 1978: $8\%/h$). Bei Neugeborenen mit Sepsis kann die Schwundrate erheblich erhöht sein (Schmidt 1981).

Bei Patient 1 war die Mischungszeit der Erythrozyten auf 40 Minuten verlängert. Dies weist auf eine gestörte Mikrozirkulation, z.B. durch erhöhte Erythrozytenaggregation hin (Scholz et al. 1975).

Die Erythrozytenlebenszeiten waren bei vier von fünf Kindern mit Sepsis deutlich verkürzt. Dabei fand sich eine Altersabhängigkeit: je jünger das Kind war, desto

kürzer die Erythrozytenlebenszeit (Abb. 6 Seite 34).

Wenn auch die Aussagekraft wegen der geringen Fallzahl eingeschränkt ist, so stimmt dieses Ergebnis doch mit der täglichen Erfahrung auf pädiatrischen Intensivstationen überein: kleine Kinder neigen eher zu einer Anämie. Die Ursachen hierfür sind transitorische Knochenmarkshypoplasie, Veränderungen der Erythrozytenmembran durch Bakterientoxine (Linderkamp et al. 1981), Verbrauchskoagulopathie und Störung des Eisenstoffwechsels. Für die Klinik kann geschlossen werden, daß insbesondere bei Kleinkindern auch nach Überwindung einer schweren Sepsis evtl. auch noch nach Entlassung des Kindes, mit einer Anämie stärkeren Grades gerechnet werden muß. Es ist denkbar, daß diese Kinder, wie nach einer schweren Blutung in der Phase der Regeneration passager einen Eisenmangel entwickeln.

11.3. Verbrennungen

Bei Verbrennungen kommt es in der initialen Phase zu einer erheblichen Reduktion des Blutvolumens, in erster Linie durch Verlust von Plasma; dies ist durch zahlreiche Untersuchungen belegt (z.B. Linderkamp et al. 1977). Die Blutvolumina der von mir untersuchten 7 Kinder mit Verbrennungen 2. und 3. Grades (Ausdehnung bis zu 55% der Körperoberfläche) lagen im Normbereich (Tabelle 5), da alle Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mit Infusionen behandelt wurden. Blut- und Erythrozytentransfusionen waren jedoch nicht vorgenommen worden.

Während die Blutvolumina und Plasmavolumina im Normbereich lagen, waren die Erythrozytenmassen zum Teil erniedrigt (Patienten 6, 7 und 8). Der periphere Hämatokrit gab das Ausmaß der Anämie nicht immer richtig wieder: der Quotient aus Körperhämatokrit und venösem Hämatokrit (f-cell-Faktor) war bei den Patienten 6 und

7 erheblich erniedrigt (Tabelle 5), d.h., der Körperhämatokrit war bei diesen Kindern wesentlich geringer als der venöse Hämatokrit.

Die Bestimmung des Blutvolumens erfolgte bei Patient 6 nach 17 Stunden, bei Patient 7 nach 26 Stunden und bei Patient 8 nach 48 Stunden.

Ein Abfall der Erythrozytenmasse bereits in der Frühphase nach Verbrennung ist bekannt. So fanden Gilmore und Fozzard (1960) bei Hunden bereits 4 Stunden nach der Verbrennung eine Reduktion der Erythrozytenmasse um 13%. Iida et al. (1962) fanden 12 Stunden nach experimenteller Verbrennung bei überlebenden Hunden einen Abfall der Erythrozytenmasse um 5%, bei Hunden, die verstarben, eine Abnahme um 25%. Leape (1971) fand bei Rhesusaffen eine Stunde nach 50%igen Verbrennungen das Blutvolumen um 31% erniedrigt. Topley und Jackson (1956) fanden bei ihren Patienten ebenfalls einen Verlust von Erythrozyten bereits in den ersten 12 - 48 Stunden nach dem Verbrennungsereignis, wenn die Ausdehnung der Verbrennung mehr als 20% der Körperoberfläche betrug.

In der Regel übersteigt der frühe Verlust von Erythrozyten aber nicht 10-15%. Der Verlust an Erythrozyten in der frühen Phase einer Verbrennung wird hervorgerufen durch (Butenandt und Coerdts 1979):

- a) sofortige Hämolyse im Verbrennungsgebiet;
- b) Hämolyse von zunächst nur teilgeschädigten Erythrozyten; dies ist zu beobachten 24 - 48 Stunden nach dem Unfall;
- c) Thrombenbildung in den Kapillaren des verbrannten Gebietes;
- d) Erythrozytenaggregation.

Reversible Aggregation und Sequestration von Erythrozyten kann auch bei den von mir untersuchten Patienten mit Verbrennungen, die eine verlängerte Mischungs-

zeit von 51-Cr markierten Erythrozyten zeigten, angenommen werden. Dabei fällt auf, daß es sich um die Kinder mit großflächigen Verbrennungen handelte (Tabellen 1 und 4). Bei Patient 10 muß jedoch angenommen werden, daß eine Sepsis zu dieser Störung geführt hatte: Die Mischungszeit normalisierte sich nach einem Blut-austausch (Abb. 4, Seite 27).

Iida et al. (1962) wiesen darauf hin, daß solche Aggregationen nicht immer reversibel sind und dann zu irreversibler Sequestration von Erythrozyten führen.

Der Schwund von Albumin war bei 5 von 6 Kindern mit Verbrennungen sowohl nach 1 Stunde, als auch nach 24 Stunden erhöht (Tabelle 3).

Der geringe Schwund von 2,3% nach 1 Stunde bei Patient 6, der eine Verbrennung von 35% der Körperoberfläche erlitten hatte, kann nicht erklärt werden (Normalwerte: nach 1 Stunde ca. 7-10%, nach 24 Stunden 39%; Seite). Verglichen mit den Kindern mit Sepsis bzw. mit Leukämie, fällt vor allem der stark erhöhte Albumin-Schwund nach 24 Stunden auf.

Der Verlust von Albumin aus der Gefäßbahn in der initialen Phase nach einer Verbrennung erfolgt einerseits über die Wundfläche, andererseits durch Abstrom in das Interstitium. Der Verlust über die Haut korreliert gut mit der Ausdehnung der Verbrennung (Birke et al. 1968).

Linderkamp et al. (1977) fanden bei Kindern ebenfalls eine Korrelation zwischen der Ausdehnung der Verbrennung und der Albumin-Schwundrate nach 1 Stunde.

Tierexperimentell fand man in der initialen Phase nach einer Verbrennung eine vermehrte Durchlässigkeit der Kapillaren für Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 300 000; d.h., auch Alpha-, Beta- und Gammaglobuline werden der Zirkulation entzogen, jedoch in geringerem Ausmaß als Albumin (Roberts und Curtice 1969; Ganrot et al. 1974). Der Verlust ist in der initialen Phase am größten. Vom 3. - 4. Tag an kommt es zu einer Rückresorption der interstitiellen Ödeme (Arturson und Sveda 1967; Butenandt und Coerdts 1979).

Mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren muß aber bis zu 3 Wochen nach dem Unfall gerechnet werden (Birke et al. 1968).

Dies dürfte die Erklärung dafür sein, daß bei Patient 10, der am 9. Tag nach dem Unfall untersucht worden war, sowohl nach 1 Stunde, als auch nach 24 Stunden noch immer eine stark erhöhte Albumin-Schwundrate gefunden wurde.

Keine Korrelation ergaben die eigenen Untersuchungen zwischen der Verkürzung der Erythrozytenlebenszeiten und dem Ausmaß der Verbrennungen (Tabellen 1 und 8), wie es in der Literatur beschrieben wurde (Levin und Blocker 1958).

Patient 11 mit einer 30%igen Verbrennung 3. Grades hatte eine völlig normale Erythrozytenlebenszeit. Die kürzesten Lebenszeiten wurden bei den Patienten gemessen, deren Verlauf durch eine Sepsis kompliziert war (Patienten 8 und 10).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei 7 Messungen des Blutvolumens von Kindern mit Verbrennungen bis zu 55% der Körperoberfläche das Blutvolumen stets normal war. Dies spricht für eine adäquate Infusionstherapie. Von 6 Kindern hatten 3 initial bereits eine reduzierte Erythrozytenmasse. Diese Anämie wird durch

den peripheren Hämatokrit nur ungenügend wiedergegeben. Bei größeren Verbrennungen muß vermehrt mit Mikrozirkulationsstörungen durch zum Teil reversible Erythrozytenaggregationen gerechnet werden.

Eine Korrelation des Eiweißverlustes mit dem Ausmaß der Verbrennung konnte nicht gezeigt werden; möglicherweise sind das unterschiedliche Alter und der unterschiedliche Untersuchungszeitpunkt hierfür verantwortlich.

Mit einer stark verkürzten Erythrozytenlebenszeit ist insbesondere dann zu rechnen, wenn der Verlauf durch eine Sepsis kompliziert ist.

11.4. Akute lymphatische Leukämie

Das Blutvolumen der Kinder aus dieser Gruppe war weitgehend normal (Tabelle 5 und Abb. 12, Seite 64). Patient 12 und Patient 15, die beide kurz vor der Untersuchung erkrankt waren, hatten mit 63 ml/kg Körpergewicht, bzw. 68 ml/kg Körpergewicht ein relativ niedriges Blutvolumen. Bei Patient 12 war auch das Plasmavolumen relativ niedrig; bei den übrigen Patienten war es normal. Eine Korrelation zwischen Blutvolumen und/oder Plasmavolumen mit der Milzgröße, wie in der Literatur für Erwachsene mehrfach beschrieben (Blendis et al. 1969; Bowdler 1970; Donaldson 1970; Huber et al. 1966), fand sich nicht. Es ist zu vermuten, daß dies an der geringen Anzahl der Patienten liegt, denn Linderkamp et al. (1978) fanden bei Kindern ebenfalls eine signifikante Beziehung zwischen Milzgröße und Blutvolumen.

Der f-cell-Faktor steht in deutlicher Beziehung zur Milzgröße (Abb. 3, Seite 25). Dies bedeutet, daß bei ausgeprägter Splenomegalie die Erythrozytenmasse des Patienten größer ist, als aufgrund des venösen Hämakokrits

zu erwarten: Als Beispiel seien die Patienten 16 und 18 erwähnt, die beide eine Erythrozytenmasse von 20 mg/kg aufwiesen. Patient 16, dessen Milz nur leicht vergrößert war, hatte einen venösen Hämatokrit von 29,0; der venöse Hämatokrit von Patient 18, dessen Milz 8 cm unter dem Rippenbogen tastbar war, betrug dagegen nur 23,4.

Eine stark verlängerte Mischungszeit der Erythrozyten wies Patient 17 auf, der nach einem vierten hämatologischen Rezidiv in sehr schlechtem Allgemeinzustand war. Als Ursache der langsamen Durchmischung kommt eine gestörte Mikrozirkulation ebenso infrage, wie die Sequestration von Erythrozyten in der vergrößerten Milz und Leber. Der Blutreichtum dieser Organe erklärt eventuell auch die relativ langen Durchmischungszeiten für Albumin in dieser Erkrankungsgruppe (Tabelle 3).

3 von 7 Patienten (Patienten 12, 15 und 18) hatten nach einer Stunde einen erhöhten Albuminschwund (Tabelle 3). Die Patienten 12 und 15 waren neu erkrankt, Patient 18 hatte ein hämatologisches Rezidiv erlitten. Die Ursache der erhöhten Schwundraten ist unklar. Im Gegensatz zu den Kindern mit Verbrennungen war der Albuminschwund nach 24 Stunden nicht erhöht; in einem Fall sogar stark erniedrigt (Patient 18). Dies zeigt, daß das markierte Albumin, das die Blutbahn innerhalb von 60 Minuten beschleunigt verlassen hatte, in die Gefäßbahn zurückgelangte.

Bei der Diskussion der Erythrozytenlebenszeiten muß das Stadium der Erkrankung berücksichtigt werden. Drei der untersuchten Kinder waren neu erkrankt (Patienten 12, 15 und 16). Bei Patient 12 wurde eine Lebenszeit von 79 Tagen gemessen, sie war also leicht verkürzt. Patient 15 hatte mit 130 Tagen eine leicht verlängerte Erythrozytenlebenszeit.

Harris und Holzner (1974) sowie Harris (1974) fanden bei ihren Experimenten mit an akuter Leukämie erkrankten Ratten normale Lebenszeiten, wenn die markierten Erythrozyten gesunden Mäusen transfundiert wurden. Bei 29 Patienten mit Haarzell-Leukämie fanden Castro-Malaspina et al. (1979) eine mittelstarke Hämolyse (bis 2% pro Tag) als Ursache für verkürzte Lebenszeiten. Sie konnten ferner nachweisen, daß die Verkürzung nicht mit der Milzgröße korrelierte; aus ihren Ergebnissen, die nach autologer und isologer Messung der Erythrozytenlebenszeiten gewonnen wurden, schlossen sie, daß extrakorpustuläre Mechanismen für die mäßige Hämolyse verantwortlich sind. Sie fanden bei der Hälfte ihrer Patienten einen quantitativen Defekt, niemals jedoch einen qualitativen Defekt der Hämatopoese.

Über den Einfluß der Therapie, z.B. durch Folsäure-Antagonisten, auf die Lebenszeit der Erythrozyten liegen in der Literatur keine Angaben vor. Bei Patient 14, der eine Vollremission hatte und der unter Erhaltungstherapie stand, wurde mit 116 Tagen eine völlig normale Lebenszeit der Erythrozyten gefunden, so daß die Therapie bei diesem Patienten zu keiner qualitativen Beeinträchtigung der Erythropoese geführt hatte. Die verkürzte Lebenszeit der Erythrozyten von Patient 16 (44 Tage), bei dem durch die Therapie nur eine Teilremission erreicht werden konnte, läßt sich durch Hämolyse erklären. Die extrem kurzen Lebenszeiten der Patienten mit einem Rezidiv (Patienten 17 und 18) erklären sich am ehesten durch die Annahme, daß nur relativ alte Erythrozyten markiert worden waren, da beide Kinder zum Untersuchungszeitpunkt seit einiger Zeit keine Retikulozyten mehr aufwiesen. Patient 18 zeigte eine bei Kindern mit Leukämie nicht selten zu beobachtende,

plötzliche, ausgeprägte Anämisierung: Über einige Tage lag der Hämatokrit konstant bei 24, um dann von einem Tag zum anderen auf einen Wert von 18 abzufallen, so daß eine Transfusion erforderlich wurde. Als Ursache sind die fehlende Erythropoese und der plötzliche Abbau relativ alter Erythrozytenpopulationen (Linderkamp und Meiselman 1982) zu diskutieren.

12. ZUSAMMENFASSUNG

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, bei pädiatrischen Intensivpatienten über die für klinische Zwecke wichtige Schätzung von Blutvolumen, Erythrozytenmasse und Erythrozytenlebenszeit hinaus, die Zuverlässigkeit der am meisten angewandten Methoden zu überprüfen.

Das Plasmavolumen wurde mit 125-Jod-Human-Albumin gemessen; die Bestimmung der Erythrozytenmasse und der Erythrozytenlebenszeit erfolgte mit 51-Chrom-markierten Erythrozyten.

Untersucht wurden 18 Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 13 Jahren. Davon hatten 5 Kinder eine Sepsis, 6 Kinder hatten eine Verbrennung erlitten und 7 Kinder waren an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt.

Die Plasmavolumina der Kinder mit Leukämie waren mit durchschnittlich 57 ± 5 ml/kg etwas höher als bei den Kindern mit Verbrennungen (52 ± 4 ml/kg) bzw. als bei den Kindern mit Sepsis (50 ± 7 ml/kg). Der Mittelwert aus allen Schätzungen von 53 ± 6 ml/kg lag im Normbereich.

Dagegen waren die Erythrozytenmassen in allen drei Krankheitsgruppen im Durchschnitt erniedrigt. Der Mittelwert aus allen Bestimmungen war 19 ± 5 ml/kg. Der venöse Hämatokrit gab einerseits nicht immer das Ausmaß einer Anämie richtig wieder, andererseits war bei einigen Kindern die Erythrozytenmasse wesentlich größer als sie aufgrund des venösen Hämatokrits anzunehmen war.

Der Mittelwert aus allen Blutvolumenbestimmungen (Plasmavolumen und Erythrozytenvolumen unabhängig voneinander gemessen) war mit 72 ± 9 ml/kg im Normbereich.

Berechnungen des Blutvolumens nach vorheriger Bestimmung nur des Plasmavolumens und unter Berücksichtigung eines f-cell-Faktors von 0,91 führten bis auf eine Ausnahme immer zu einer geringen Überschätzung des Blutvolumens, im Mittel um $2,3 \pm 2,9 \%$.

Bei der Schätzung des Blutvolumens nach Ermittlung nur der Erythrozytenmasse und unter Berücksichtigung eines f-cell-Faktors von 0,91, war dieses bei 18 von 19 Untersuchungen niedriger als das tatsächliche Blutvolumen, durchschnittlich um $2,1 \pm 4 \%$.

Wurde kein f-cell-Faktor berücksichtigt, so waren die Überschätzungen der Blutvolumina bei der Plasmavolumen-Methode geringfügig höher, die Unterschätzungen der Blutvolumina nach vorheriger Bestimmung nur der Erythrozytenmasse erheblich größer.

Die Berechnung der f-cell-Faktoren ergab für alle Kinder einen Mittelwert von 0,88. Dieser Wert ist nur wenig niedriger als der von den meisten Untersuchern für gesunde Erwachsene angegebene Wert von 0,91. Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Milzgröße und f-cell-Faktor.

Die Fehler, die bei der Blutvolumenbestimmung mit 125-Jod-Human-Albumin allein und unter Verwendung eines f-cell-Faktors von 0,91 durch Abweichungen vom tatsächlichen f-cell-Faktor entstanden, waren stets kleiner als 7 %.

Die Durchmischung von 125-Jod-Human-Albumin war bei 16 Patienten nach 10 Minuten vollständig, bei 2 Patienten war sie auf 15 Minuten, bei einem Patienten auf 20 Minuten verlängert.

Die Mischungszeit von 51-Chrom-markierten Erythrozyten war fünfmal auf 40 Minuten verlängert. Von den Kindern

mit Verbrennungen hatten diejenigen mit großflächigen Verbrennungen verlängerte Mischungszeiten. Der prozentuale Anteil langsam zirkulierender Erythrozyten an der gesamten Masse der Erythrozyten betrug bei den Patienten mit verlängerten Mischungszeiten zwischen 18,6% und 39,9%.

Bei einer Bestimmung des Blutvolumens mit der Plasmavolumen-Methode führten Berechnungen, die auf der Basis von nur einer Blutprobe durchgeführt wurden, bei den Kindern mit Sepsis und bei den Kindern mit Verbrennungen zu ausreichend genauen Ergebnissen; im Durchschnitt war der 10-Minuten-Wert genauer als der 5-Minuten-Wert. Für Kinder mit Hepatosplenomegalie empfiehlt sich das Aufstellen von Regressionsgeraden nach Abnahme mehrerer Blutproben innerhalb der ersten Stunde nach Injektion der Markierungssubstanz.

Der Albumin-Schwund war bei Kindern mit Verbrennungen nach 1 Stunde im Mittel doppelt so hoch wie bei den Kindern mit Sepsis bzw. Leukämie.

Erhöhte Albumin-Schwundraten führten nicht zu einer Überschätzung des Plasmavolumens.

Es gab keine Korrelation zwischen der Höhe der Albumin-Schwundrate und der Fehlerbreite bei Abnahme nur einer Blutprobe zur Berechnung des Plasmavolumens.

Die Erythrozytenlebenszeiten waren bei 6 Kindern um mehr als die Hälfte verkürzt. Bei den Kindern mit Sepsis wurde eine Korrelation zwischen Lebensalter und Erythrozytenlebenszeit gefunden. Bei den Kindern mit Verbrennungen korrelierte die Erythrozytenlebenszeit nicht mit dem Ausmaß der Verbrennungen; die kürzeste Erythrozytenlebenszeit in dieser Gruppe hatten Kinder, deren Krankheitsverlauf durch eine Sepsis kompliziert war.

Eine Zytostatika-Therapie hatte bei den Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie keinen Einfluß auf die Erythrozytenlebenszeiten, wohl aber das Stadium der Erkrankung: bei einer Neuerkrankung und bei einer Vollremission wurden normale Erythrozytenlebenszeiten gefunden; bei Rezidiven waren sie extrem kurz.

5 Patienten hatten einen zunehmend beschleunigten Erythrozytenabbau während des Meßzeitraumes; d.h., es lagen keine konstanten Bedingungen vor. Eine annähernde Berechnung der Erythrozytenlebenszeiten war dennoch möglich.

Tabelle 1 : untersuchte Kinder

Diagnose Patient	Geschlecht	Alter (Jahren)	Gewicht (kg)	Bemerkung
Kinder mit Sepsis (n=5)				
1	m	1/2	8,0	Staphylokokken
2	w	2	11,3	Pseudomonas
3	w	6	15,6	Staphylokokken
4	w	6	16,0	Pseudomonas
5	m	10	39,1	Staphylokokken
Kinder mit Verbrennungen (n=6)				
6	m	1	11,8	35%* 17 ^h **
7	w	2	11,5	25%* 26 ^h **
8	m	2	11,6	13%* 48 ^h **
9	m	3	18,0	15%* 24 ^h **
10a	m	9	30,3	55%* 236 ^h **
10b	m	9	30,3	242 ^h **
11	m	11	38,4	30%* 6 ^h **
Kinder mit akut. lymphat. Leukämie (n=7)				
12	m	1	8,5	Neuerkrankung
13	w	4	14,0	Remission
14	m	5	16,6	Remission
15	w	5	20,4	Neuerkrankung
16	m	11	36,9	Neuerkrankung
17	w	12	32,2	4. hämatolog. Rezidiv
18	w	13	45,8	1. hämatolog. Rezidiv

* Prozent der Körperoberfläche

** Zeitpunkt der Messung nach der Verbrennung

Tabelle 2 : Korrekturfaktoren zur Korrektur der 51 Chrom-Elution

Tag	(HWZ 25 d)		(HWZ 57,5 d)	Korrektur-Faktor
t	$\lg Y = 2(-0,01204 \cdot t)$	e	$\frac{115 - t}{115} = a$	$\frac{a}{e}$
1	1,9880	97.2747	99,13	1,0191
2	1,9757	94.6019	98,26	1,0387
3	1,9639	92.0238	97,39	1,0583
4	1,9518	89.4953	96,52	1,0785
5	1,9398	87.0563	95,65	1,0987
6	1,9276	84.6447	94,78	1,1197
7	1,9157	82.3569	93,91	1,1403
8	1,9037	80.1124	93,04	1,1614
9	1,8916	77.9112	92,17	1,1830
10	1,8796	75.7879	91,30	1,2047
11	1,8676	73.7225	90,43	1,2266
12	1,8552	71.6473	89,56	1,2500
13	1,8435	69.7429	88,69	1,2717
14	1,8314	67.8266	87,82	1,2948
15	1,8194	65.9781	86,95	1,3179
16	1,8074	64.1800	86,08	1,3412
17	1,7953	62.4166	85,21	1,3652
18	1,7833	60.7156	84,34	1,3891
19	1,7712	59.0473	83,47	1,4136
20	1,7597	57.4381	82,60	1,4381
21	1,7472	55.8727	81,73	1,4628
22	1,7351	54.3375	80,86	1,4881
23	1,7231	52.8567	80,00	1,5135
24	1,7110	51.4043	79,13	1,5394
25	1,699	50.0003	78,26	1,5651
26	1,6870	48.6407	77,39	1,5911
27	1,6749	47.3042	76,52	1,6176
28	1,6629	46.0151	75,65	1,6440
29	1,6508	44.7507	74,78	1,6710
30	1,6388	43.5311	73,91	1,6979

Tabelle 3 Plasmapvolumina; Fehler bei Abnahme nur einer Probe (5-Minuten-/10-Minuten-Wert)
Mischungszeiten von 125J-Albumin; Albuminschwundraten

Diagnose Patient	PV _{125J} (retropoliert) (ml/kg KG)	PV _{125J} , (Fehler in %)	PV _{125J} , _{10'} (Fehler in %)	Mischungszeiten (Minuten)	Albuminschwund nach 60 Minuten (in %)	Albuminschwund nach 24 Stunden (in %)
Sepsis (n=5)						
1	44	- 2,3	- 3,7	5	8,7	-
2	51	- 1,9	- 3,5	1,2	11,2	-
3	55	+ 3,8	+ 1,9	5	8,9	-
4	59	- 1,5	+ 0,5	5	8,6	40,2
5	42	- 0	+ 2,7	5	13,8	48,3
$\bar{X}$	50 $\pm$ 7	+ 0,4 $\pm$ 2,5	+ 0,3 $\pm$ 3,0		10,2 $\pm$ 2,3	
Verbrennung (n=7)						
6	52	+ 3,7	+ 3,9	5	2,3	47
7	56	- 3,6	+ 10	15	17,4	51,9
8	54	- 8,2	- 14,4	5	47,6	77,9
9	50	- 5,3	- 2,5	1	20,0	66,2
10a)	43	- 0,8	- 0,2	5	31,5	60,0
10b)	54	+ 2,6	- 4,9	5	22,2	-
11	53	- 0,1	- 2,2	10	13,7	77,9
$\bar{X}$	52 $\pm$ 4	- 6,3 $\pm$ 13,8	+ 0,6 $\pm$ 7,7		22,1 $\pm$ 14,3	63,5 $\pm$ 13,0
akute lymph Leukämie (n=7)						
12	50	+ 0,6	- 4,7	10	17,8	49,8
13	61	- 2,1	- 4	10	9,8	42,7
14	57	- 3,1	- 13	10	4,9	-
15	51	- 1,8	+ 0,4	5	18,4	43,9
16	58	- 14,7	- 13	20	5,8	38,9
17	59	+ 17,5	+ 25	15	9,8	44,4
18	60	- 0,5	+ 4,7	5	21,6	28,7
$\bar{X}$	57 $\pm$ 5	- 0,6 $\pm$ 7,3	- 0,6 $\pm$ 4,3		18,6 $\pm$ 6,6	41,4 $\pm$ 7,1
$\bar{X}$ n=19	53 $\pm$ 6	- 2,6 $\pm$ 10,1	- 0,9 $\pm$ 8,8			

Tabelle 4 : Erythrozyten-Massen, Mischungszeiten der markierten Erythrozyten und prozentualer Anteil langsam zirkulierender Erythrozyten

Diagnose Patient	EM ₅₁ Cr (ml/kg KG)	Mischungs- zeit (Minuten)	langsam zirkul. Erythrozyten (in % der ges.EM)
Sepsis(n=5)			
1	15	40	18,7 %
2	20	2	
3	19	5	
4	35	10	
5	15	10	
$\bar{X}$	21 ± 8		
Verbrennung (n=7)			
6	16	40	38,8 %
7	16	5	
8	17	2	
9	21	1	39,9 %
10a)	21	60	
10b)	22	10	19,7 %
11	22	40	
$\bar{X}$	19 ± 3		
akute lymph. Leukämie (n=7)			
12	13	10	18,6 %
13	16	10	
14	24	10	
15	18	5	
16	20	15	
17	12	40	
18	20	5	
$\bar{X}$	18 ± 4		
$\bar{X}$ n=19	19 ± 4		

Tabelle 5 Ergebnisse der Blutvolumenbestimmungen und f-cell-Faktoren

Diagnose	BV _{125I-51Cr} (ml/kg KG)	BV _{125I} (ml/kg KG)	Fehler in %	BV _{51Cr} (ml/kg KG)	Fehler in %	venöser Hkt (VH)	Körper-Hkt (KH)	f-cell-Faktor (KH/VH)
Patient								
Sepsis (n=5)								
1	56	60	+ 7,1	56	+ 0	28,9	25,3	0,83
2	71	71	0	73	+ 0	30,5	27,7	0,91
3	74	74	0	73	+ 1,3	29,0	26,0	0,90
4	94	99	+ 5,3	86	+ 8,5	44,4	36,9	0,83
5	57	58	+ 1,7	55	+ 3,6	29,9	26,2	0,88
$\bar{x}$	70 $\pm$ 15	72 $\pm$ 16	+ 2,8 $\pm$ 3,2	68 $\pm$ 13	+ 2,1 $\pm$ 4,0	32,5	28,4	0,87 $\pm$ 0,04
Verbrennung (n=7)								
6	68	71	+ 4,4	61	+ 10,3	29,0	23,6	0,81
7	75	77	+ 5,4	61	+ 16,4	28,9	22,0	0,76
8	74	73	- 1,3	68	- 8,1	27,8	24,0	0,86
9	71	72	+ 1,4	69	+ 2,8	33,2	29,3	0,88
10a)	64	64	0	63	- 1,5	32,8	32,2	0,89
10b)	77	79	+ 2,5	72	+ 6,4	33,8	28,8	0,85
11	75	76	+ 1,3	73	+ 2,7	33,2	29,4	0,88
$\bar{x}$	72 $\pm$ 4	73 $\pm$ 5	+ 1,9 $\pm$ 2,3	67 $\pm$ 5	+ 6,9 $\pm$ 5,3	31,7	27,1	0,86 $\pm$ 0,05
akute lymphat. Leukämie (n=7)								
12	63	64	+ 1,5	61	+ 3,1	22,8	20,0	0,88
13	77	80	+ 3,8	69	+ 11,6	25,7	21,0	0,82
14	81	83	+ 2,4	78	+ 3,7	34,2	29,6	0,87
15	68	68	0	69	+ 1,5	28,2	25,9	0,92
16	78	79	+ 1,3	77	+ 1,5	29,0	25,8	0,89
17	70	70	0	73	+ 4,3	17,6	16,5	0,94
18	81	76	- 6,2	93	+ 14,8	23,4	24,5	1,04
$\bar{x}$	74 $\pm$ 7	74 $\pm$ 7	+ 0,4 $\pm$ 3,2	74 $\pm$ 10	+ 0,1 $\pm$ 8,1	25,8	23,3	0,91 $\pm$ 0,07
$\bar{x}$ (n=19)	72 $\pm$ 9	73 $\pm$ 9	2,3 $\pm$ 2,9	70 $\pm$ 9	- 3,0 $\pm$ 6,6	30,0	26,1	0,88 $\pm$ 0,06

Tabelle 6

Erythrozyten-Masse (EM_2) und Blutvolumen (BV_2)
 berechnet über die 'Verdünnung'
 von 51-Cr-Erythrozyten durch Transfusionen

Patient	Hkt ₁	EM ₁ (ml)	BV ₁ (ml)	Zeitpunkt der Transfusion (Tage)	Hkt ₂	EM ₂ (ml)	BV ₂ (ml ²)	Abweichung von BV ₁ (in %)
8	27,8	203	730	10	24,8	195	786	+ 7,6
12	22,8	130	570	7	19,0	116	610	+ 7,0
16	29,0	751	2590	10	19,6	496	2530	- 2,3
17	17,6	334	2129	8	14,3	291	2034	- 4,0

Tabelle 7 : Berechnungen des Blutvolumens aus Plasmasvolumen oder Erythrozyten-Masse, ohne Berücksichtigung eines f-cell-Faktors

Diagnose Patient	BV _{125J+51Cr} (ml/kg KG)	BV _{125J} (ml/kg KG)	BV _{125J+51Cr:BV_{125J}} (Fehler in %)	BV _{51Cr}	BV _{125J+51Cr:BV_{51Cr}} (Fehler in %)	BV _{125J+51Cr} (Fehler in % von BV _{51Cr})
Sepsis (n=5)						
1	56	59	+ 5,4	49	- 12,5	+ 20,4
2	71	74	+ 4,2	64	- 10,0	+ 13,5
3	74	77	+ 4,1	66	- 10,8	+ 14,3
4	94	107	+ 13,8	78	- 17,0	+ 37,2
5	57	60	+ 5,3	50	- 12,3	+ 20,0
$\bar{X}$	70	75	+ 6,6 $\pm$ 4,1	61	- 12,5 $\pm$ 2,7	+ 21,1 $\pm$ 9,6
Verbrennung (n=7)						
6	68	73	+ 7,4	55	- 19,1	+ 32,7
7	73	80	+ 9,6	55	- 24,7	+ 50,0
8	74	76	+ 2,7	62	- 16,2	+ 22,6
9	71	75	+ 5,6	62	- 12,7	+ 21,0
10a	64	67	+ 4,7	57	- 10,9	+ 17,5
10b	77	83	+ 7,8	65	- 15,6	+ 27,7
11	75	79	+ 5,3	66	- 11,7	+ 19,7
$\bar{X}$	72	76	+ 6,6 $\pm$ 2,3	60	- 15,8 $\pm$ 4,8	+ 27,3 $\pm$ 11,3
akut.lymph. Leukämie (n=7)						
12	63	66	+ 4,5	55	- 12,7	+ 20,0
13	77	82	+ 6,5	63	- 18,2	+ 30,2
14	81	87	+ 7,4	71	- 12,3	+ 22,5
15	68	71	+ 4,4	63	- 7,4	+ 12,7
16	78	82	+ 5,1	70	- 10,3	+ 17,1
17	70	71	+ 1,4	66	- 5,7	+ 7,6
18	81	78	- 3,7	85	+ 4,9	- 8,2
$\bar{X}$	74	77	+ 3,7 $\pm$ 3,8	68	- 8,8 $\pm$ 7,3	+ 14,6 $\pm$ 12,3
$\bar{X}$ n=19	72	76	+ 5,6 $\pm$ 3,4		- 12,4 $\pm$ 6	+ 21,0 $\pm$ 12,0

Tabelle 8 : Erythrozyten - Lebenszeiten

Diagnose Patient	Erythrozyten- Lebenszeiten (Tage)	Zählrate	Regressions- gerade	Korrelations- koeffizient (r)	Bemerkung
Sepsis 1	38	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,912	
2	56	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,980	
3	83	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,891	
4	60	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	logar.	0,842	Grunderkrankung Mukoviscidose
5	101	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,915	
Verbrennungen 6	70	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,982	
7	57	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	logar.	0,913	Sepsis und Hyponatriämie
8	20	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Vollblut}}$	logar.	visuell	
9	93	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,944	
10	32	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Vollblut}}$	logar.	visuell	schwere Sepsis Blutaustausch
11	118	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,951	
akute lymphat. Leukämie 12					
13	79 stark verkürzt	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,977	Patientin ver- storben am 5. Untersuchungstag
14	116	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,935	
15	130	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Erythr.}}$	linear	0,854	
16	44	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Vollblut}}$	logar.	0,945	
17	7	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Vollblut}}$	logar.	0,935	
18	9	$\frac{\text{Zählrate}}{\text{ml Vollblut}}$	logar.	0,994	

Tabelle 9: Fehler (in %) bei den Blutvolumenbestimmungen durch Abweichungen des tatsächlichen f-cell-Faktors vom f-cell-Faktor 0,91

Diagnose Patient	BV 125 J f-cell-F. 0,91	BV 125 J tats. f-cell-F.	Fehler (in %)	BV 51-Cr f-cell-F. 0,91	BV 51-Cr tats. f-cell-F.	Fehler (in %)
Sepsis (n=5)						
1	60	58	+ 3,4	56	59	- 5,1
2	71	71	± 0	71	72	- 1,4
3	74	74	± 0	73	73	± 0
4	99	93	+ 6,4	86	95	- 9,5
5	58	57	+ 1,7	55	57	- 3,5
$\bar{X}$			$2,3 \pm 2,7$			$-3,9 \pm 5,7$
Verbrennungen (n=7)						
6	71	68	+ 4,4	61	66	- 9,0
7	77	72	+ 6,9	61	73	- 16,4
8	73	71	+ 2,8	68	71	- 4,2
9	72	71	+ 1,4	69	72	- 4,1
10a)	64	63	+ 1,5	63	65	- 3,1
10b)	79	76	+ 3,9	72	76	- 5,3
11	76	75	+ 1,3	73	75	- 2,7
$\bar{X}$			$3,2 \pm 2,1$			$-6,4 \pm 4,9$
akute lymphat. Leukämie (n=7)						
12	64	63	+ 1,6	61	65	- 6,1
13	80	77	+ 3,9	69	76	- 9,2
14	85	81	+ 2,4	78	81	- 3,7
15	68	69	- 1,5	69	69	± 0
16	79	78	+ 1,3	77	78	- 1,3
17	70	71	- 1,4	73	73	± 0
18	76	79	- 3,8	93	81	+ 14,8
$\bar{X}$			$0,4 \pm 2,7$			$-0,8 \pm 7,6$
$\bar{X}$ (n = 19)			$1,9 \pm 2,6$			$-3,7 \pm 6,9$

14. LITERATURVERZEICHNIS

ALBERT, S.N.:

Blood volume.

Thomas Springfield, 1983.

ALBERT, S.N., GRAVEL, Y., TURMEL, A., ALBERT, G.A.:

Pitfalls in blood volume measurement.

Anesth. Analg. 44 : 805 (1965).

ANDERSON, S.B., GABUZDA, T.G.:

Simultaneous determination of plasma volume with T-1824 and 131-I-labelled autologous and homologous paraprotein.

Clin. Sci. 26 : 41 (1964).

ARMSTRONG, D.J., FINLAYSON, D.C.:

The effect of spinal anesthesia on blood volume in man.

Anesthesiology 29 : 283 (1968).

ARTURSON, G., SVEDA, S.:

Changes in transcapillary leakage during healing of experimental burns.

Acta Chir. Scand. 133 : 609 (1967).

BALL, F., WOLF, R.R.:

Zur Frage der Strahlenexposition bei der Anwendung von Radioisotopen im Kindesalter.

Monatsschr. Kinderheilkd. 115 : 581 (1967).

BAKER, R.J., St. VILLE, J.M., SUZUKI, F., SHOEMAKER, W.C.:

Evaluation of red cell equilibration in hemorrhagic shock.

Arch. Surg. 90 : 538 (1965).

BENTELE, B.:

Das Blutvolumen gesunder und kranker Kinder.

Inaugural-Dissertation. München 1977.

BERLIN, N.:

Determination of red blood cell life span.

Clin. Sci. 188 : 375 (1964).

BIRKE, G., LILJEDAHL, S.O., PLANTIN, L.O., REIZENSTEIN, P.:
Studies on burns IX. The distribution and losses through
the wound of ^{131}I -albumin measured by whole-body-counting.

Acta Chir. Scand. 134 : 27 (1968).

BLENDIS, L.M., CLARKE, M.B., WILLIAMS, R.;
Effect of splenectomy on the haemodilutional anaemia
of splenomegaly.

Lancet, 1 : 795 (1969).

BOWDLER, A.J.:

Blood volume studies in patients with splenomegaly.

Transfusion 10 : 171 (1970).

BRATTEBY, L.E.:

Studies on erythropoiesis in infancy VIII. Mixing, disappearance rates and destruction volume of labelled erythrocytes and plasma proteins in early infancy.

Acta Soc. Med. Upps. 72 : 249 (1967).

BRISMAN, R.:

Pitfalls in the clinical use of central venous pressure.

Arch. Surg. 95 : 902 (1967).

BUTENANDT, I., COERDT, I.:

Verbrennungen im Kindesalter.

Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, 1979.

CASTRO-MALASPINA, H., NAJEAN, Y., FLANDRIN, G.:

Erythrokinetic studies in hairy-cell leukaemia.

Br. J. Haematol. 42 : 189 (1979).

CHIEN, S.:

Blood rheology and its relation to slow resistance and transcapillary exchange, with special reference to shock.

Adv. Microcirc. 2 : 89 (1969).

CLINE, M.J., BERLIN, N.I.:

Red cell chromium elution rates in patients with some hematological diseases.

Blood 21 : 63 (1963).

COOPER, M., OWEN jr., G.A.:

Labeling human erythrocytes with radiochromium.

J. Lab. Clin. Med. 47 : 65 (1956).

DAGHER, F.J., LYONS, J. H., FINLAYSON, D.C., SHAMAI, J.,
MOORE, F.D.:

Blood volume measurement: A critical study.

Adv. Surg. 1 : 69 (1965).

DAVIES, J.W.L.:

A critical evaluation of red cell and plasma volume
techniques in patients with burns.

J. Clin. Path. 13 : 105 (1960).

DONALDSON, G.W.K., MCARTHUR, M., MacPHERSON, A.I.S.,
RICHMOND, J.:

Blood volume changes in splenomegaly.

Br. J. Haematol. 18 : 45 (1970).

DONUHNE, D.M., MOTULSKY, A.G., GIBLETT, E.R., PIRZIO-
DIROLI, G., VIRANUVATTI, V., FINCH, G.A.:

The use of chromium as a red-cell tag.

Br. J. Haematol. 1 : 249 (1955).

ELIAHOU, H.E., WEINBERG, U., REISIN, E., JAINA, A.,
ZIPEROWSKI, M.:

Central venous pressure and blood volume.

Lancet 2 : 1952 (1971).

ERLANDSON, M.E., SCHULMAN, J., STERN, J., SMITH, G.H.:

Studies on congenital hemolytic syndromes.

I. Rates of destruction and production of erythrocytes
in thalassemia.

Pediatrics 22 : 910 (1958).

ERLANDSON, M.E., SCHULMAN, J., SMITH, G.H.;

Studies on congenital hemolytic syndromes.

II. Rates of destruction and production of erythrocytes
in hereditary spherocytosis.

Pediatrics 23 : 462 (1959).

ERLANDSON, M.E., SCHULMAN, J., SMITH, G.H.:

Studies on congenital hemolytic syndromes.

III. Rates of destruction and production of erythrocytes in sickle cell anemia.

Pediatrics 24 : 629 (1960).

FRIEDMAN, E., GRABLE, E., FINE, J.:

Central venous pressure and direct serial measurements as guides in blood-volume replacement.

Lancet 2 : 609 (1966).

FUDENBERG, H., MAHONEY, J.P.:

The relation of spleen size to the body hematocrit/venous hematocrit ratio.

J. Clin. Invest. 35 : 705 (1956).

FUDENBERG, H., BALDINI, M., MAHONEY, J.P., DAMESHEK, W.:

The body hematocrit/venous hematocrit ratio and the "splenic reservoir".

Blood 17 : 71 (1961).

GANROT, J., JACOBSSON, S., ROTHAM, U.:

Transcapillary passage of plasma proteins in experimental burns.

Acta Physiol. Scand. 91 : 497 (1974).

GERSMeyer, E.F., YASARGIL, E.C.:

Schock- und Kollaps-Fibel.

Thieme, Stuttgart 1970.

GIBSON, J.G., EVANS, W.A.:

Clinical studies of the blood volume.

I. Clinical application of a method employing the azo dye "Evans blue" and the spectrophotometer.

J. Clin. Invest. 16 : 301 (1937 a).

GIBSON, J.G., SELIGMAN, A.M., PEACOCK, W.C., AUB, J.C.,

FINE, J., EVANS, R.D.:

The circulating red cell and plasma volume and the distribution of blood in large and small vessels in experimental shock in dogs, measured by radioactive isotopes of iron and iodine.

J. Clin. Invest. 26 : 126 (1947).

GIEBEL, O.:

Zur Problematik der Blutvolumenbestimmung mit Hilfe von Radioisotopen.

Anaesthesist 15 : 173 (1966).

GILMORE, J.P., FOZZARD, H.A.:

Mechanism of acute erythrocyte loss following burn.

Am. J. Physiol. 198 : 487 (1960).

GORTEN, R.J.:

The use of iodine-125 for precordial counting.

J. Nucl. Med. 6 : 169 (1965).

GRAY, S.J., STERLING, K.:

The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium.

J. Clin. Invest. 29 : 1604 (1950).

GREGERSEN, M.J., RAWSON, R.A.:

Blood volume.

Physiol. Rev. 39 : 307 (1959).

GRUBER, U.F.:

Blutersatz.

Springer, Berlin - Heidelberg 1968.

HALMAGGI, M.:

Methodische und klinische Gesichtspunkte der Blutvolumenbestimmung in der operativen Medizin.

Münch. Med. Wschr. 110 : 628 (1968).

HARDWICK, J., SOOTHILL, J.F.:

Glomerular damage in terms of "pore size".

In: G.E.W. Wolstenholme, M.D. Cameron (eds.):

GIBA Foundation Symposium on Renal Biopsy.

Churchill, London 1962.

HARRIS, E.B., HOLZER, D.:

Studies of the anaemia in an acute rat leukaemia.

Br. J. Haematol. 26 : 593 (1974).

HARRIS, E.B.:

Red cell life span in the acute rat leukaemia L5222.
Br. J. Haematol. 28 329 (1974).

HAUTMANN, M.:

Untersuchungen zur Änderung des Blutvolumens bei Kindern
in Ketaminnarkose.

Inaugural-Dissertation. München 1983.

HEGLIN, R., RUTISHAUSER, W., KAUFMANN, G., LÜTHY, E.,
SCHEU, H.:

Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode.
Thieme, Stuttgart 1962.

HLAD, C.J., TANZ, R.:

An analysis of technical errors in radioalbumin blood
volume methods and presentation of a modified method.
J. Lab. Clin. Med. 52 : 289 (1958).

HOBBS, J.T.:

Instrument for measuring blood volume.

Br. Med. J. 1 : 1374 (1965).

HOBBS, J.T.:

Total blood volume - its measurement and significance.
Medical Monograph 3

Radiochemical Centre, Amersham 1967.

HOPPER, J.R., ELKNITON, J.R., WINKLER, A.W.:

Plasma volume of dogs in dehydration with and without
salt loss.

J. Clin. Invest. 23 : 111 (1944 a).

HOPPER, J.R., WINKLER, W.A., ELKNITON, J.R.:

Simultaneous measurements of the blood volume in man
and dog by means of Evans blue dye, T-1824 and by means
of carbon monoxide.

II. Under abnormal conditions including secondary shock.

J. Clin. Invest. 23 : 636 (1944 c)

HORWITZ, D.L., BALLANTINE, T.V.N., HERMAN, C.M.:

Acute effects of septic shock on plasma and red cell volumes in baboons.

J. Appl. Physiol. 33 : 320 (1972).

HOYE, R.C., KETCHAM, A.S., BERLIN, N.J.:

Total red cell and plasma volume alterations with extensive surgery in humans.

Surg. Gynecol. Obstet. 123 : 27 (1966).

HUBER, H., KELLER, K., RICCABONA, G.:

Die gleichzeitige Bestimmung von Plasmavolumen und Gesamterythrozytenmenge mit 51-Cr und 125-J-Albumin sowie ein Beitrag zur Beziehung zwischen peripherem und Körperhämatokrit bei hämatologischen Erkrankungen. Blut 13 : 1 (1966).

HUGGINS, R.A., SMITH, E.L., DEAVERS, S.:

51-Cr tagged red cell equilibration in the dog.

Am. J. Physiol. 211 : 283 (1966).

IIDA, F., RICHTER, H.M., SHOEMAKER, W.C.:

Measurement of rapidly and slowly circulating red cell volumes in thermal injury.

Surg. Gynecol. Obstet. 114 : 701 (1962).

INGOMAR, C.J., KLEBE, J.G.:

The transcapillary escape rate of T-1824 in newborn infants of diabetic mothers and newborn infants with respiratory distress or birth asphyxia.

Acta Paediatr. Scand. 63 : 565 (1974).

INTERNATION COMMITTEE FOR STANDARDIZATION IN HEMATOLOGY (ICSH):

Recommended methods for radioisotope red cell survival studies.

Blood 38 : 378 (1971).

INTERNATION COMMITTEE FOR STANDARDIZATION IN HEMATOLOGY (ICSH):

Standard techniques for the measurement of red cell and plasma volume.

Br. J. Haematol. 25 : 801 (1973).

INTERNATION COMMITTEE FOR STANDARDIZATION IN HEMATOLOGY
(ICSH):

Recommended methods for radioisotope red cell survival
studies.

Br. J. Haematol. 45 : 659 (1980).

IRVIN, T.T., HAYTER, C.J., MODGILL, V.K., GOLIGHER, J.C.:
Clinical assessment of postoperative blood volume.

Lancet ii : 446 (1972).

JEGIER, W., MACLAURIN, J., BLANKENSHIP, W., LIND, J.:
Comparative study of blood volume in the newborn infant
using I-131 labelled human serum albumin (IHSA) and
T-1824.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16 : 125 (1964).

KIRCHNER, E., HUNDESHAGEN, H., GRAUL, E.H.:
Über die Fehlerbreite der Blutvolumenbestimmung mit RISA
im Volemetron.

Atompraxis 9 : 1 (1963).

KLEBE, J.G., INGOMAR, C.J., NORGAARD-PEDERSEN, B.:
Blood volumes in premature infants of diabetic and
non-diabetic mothers, correlated with the time of
clamping of the umbilical cord.

Acta Paediatr. Scand. 61 : 549 (1972).

KNORR, D.:

Tumoren der Schilddrüse.

In: H.Opitz, F.Schmid: Handbuch der Kinderheilkunde.
Band 8/2, S. 632, Springer, Heidelberg 1971

LAWSON, H.C.:

The volume of blood, a critical examination of methods
for its measurements.

In: W.F. Hamilton, P. Dow (eds.): Handbook of Physiology.
Am. Physiol. Soc. Washington D.C. 1 : 23 (1962).

LEAPE, L.L.:

Hematocrit value, blood volume and cardiac output in
extensive burns.

Surg. Gynaecol. Obstet. 123 : 791 (1971).

LEDEGAARD-PEDERSEN, H.J., ENGELL, H.C.:

Blood volume determination using one catheter in a central vein.

Acta Chir. Scand. 135 : 105 (1969).

LEVINE, W.C., BLOCKER, T.G.:

Studies in burn anemia.

Annual report, US-Army Contract DA-49-007-MD-447 (1958).

(Zit.: ARTZ, MONCRIEF: The treatment of burns, 1969).

LIEBRICH, U., RITTMANN, W.W., GRUBER, U.E.:

Blutvolumenbestimmung bei Patienten mit Hilfe des Volemetrons unter gleichzeitiger Markierung von Plasma und Erythrozyten.

Helv. Chir. Acta 37 : 618 (1970).

LINDERKAMP, O.:

Hämatologische und hämodynamische Daten von Säuglingen und Kindern mit angeborenen Herzfehlern unter besonderer Berücksichtigung des Blutvolumens.

Inaugural-Dissertation. München 1974.

LINDERKAMP, O., ROTH, G., SENGESPEIK, C., VERSMOLD, H., RIEGEL, K.:

Blutvolumen, Serumeisen und Erythrozytenparameter von ausgetragenen, früh abgenabelten Säuglingen im ersten Lebensjahr.

Klin. Pädiatr. 186 : 511 (1974).

LINDERKAMP, O., BUTENANDT, I., EURINGER, A., RIEGEL, K.:

Blutvolumen und Albuminschwund von Kindern mit Verbrennungen.

Pädiatrische Intensivmedizin 1 : 281 (1977).

LINDERKAMP, O., DEHNERT-HILSCHER, A.:

Der Einfluß von Neuroleptanalgesie auf Blutvolumen und Gefäßdrucke.

Anaesthesist 26 : 349 (1977).

LINDERKAMP, O., LAU, A., RIEGEL, K., BETKE, K.:

Blood volume of children with leukemia.

Acta Paediatr. Scand. 67 : 281 (1978).

LINDERKAMP, O.:

Das Verhalten des Blutvolumens bei gesunden und kranken Kindern.

Habilitationsschrift. München 1978.

LINDERKAMP, O., BETKE, K., FENDEL, H., KLEMM, J., Riegel, K.:

Tc-99m-labeled red blood cells for the measurement of red cell mass in newborn infants: Concise communication.

J. Nucl. Med. 21 : 637 (1980).

LINDERKAMP, O., BERG, D., BETKE, K., KÖFERL, F., KRIEGER, H., RIEGEL, K.:

Blood volume and hematocrit in various organs in newborn piglets.

Pediatr. Res. 14 : 1324 (1980).

LINDERKAMP, O., KLOSE, H.J., KELSON, S., FUHRMANN, G., GALANOS, C., MARGET, W., RIEGEL, K.P., BETKE, K.:

Effect of endotoxin and exchange transfusion on red cell deformability.

Biblthca. anat. 20 : 174, Karger, Basel 1981.

LINDERKAMP, O., MEISELMAN, H.J.:

Geometric, Osmotic, and membrane mechanical properties of density-separated human red cells.

Blood 6 : 1121 (1982).

LOB, G., SEIFERT, J., STOEPHASIUS, E., PROBST, J.:

Die Bestimmung des Blutvolumens bei Querschnittsge-lähmten.

Hefte Unfallkd. 110 : 247 (1972).

LORIA, A.L., SANCHEZ-MEDIAL, L., KAUFFER, N., QUINTANAR, E.:

Relationship between body hematocrit and venous hematocrit in normal, splenomegalic and anaemic states.

J. Lab. Clin. Med. 60 : 396 (1962).

MADER, T.:

Blutvolumen und Erythrozytenparameter minderwüchsiger Kinder.

Inaugural-Dissertation. München 1980.

MAHONEY, W.D., BAUGH, J.H.:

Circulatory volume changes associated with chronic sepsis.

Am. J. Surg. 115 : 599 (1968)

MARTENS, H.:

Klinische Anwendung der Isotopen-Dilutions-Methode mit ¹³¹I-Human-Serum-Albumin.

Inaugural-Dissertation. München 1969.

McCALL, M., KELLER, S.:

An abbreviated method for blood volume measurement employing radiochromium.

J. Lab. Clin. Med. 55 : 149 (1960).

MESSMER, K., BRENDDEL, W.:

Pathophysiologische Aspekte des hypovolämischen und bakteriotoxischen Schocks.

Med. Welt 22 : 1159 (1971).

MOLLISON, P.L., VEALL, N., CUTBUSH, M.:

Red cell and plasma volume in newborn infants.

Arch. Dis. Chil. 25 : 242 (1950).

MOLLISON, P.L., VEALL, N.:

The use of the isotope ⁵¹Cr as label for red cells.

Br. J. Haematol. 1 : 62 (1955).

MOLLISON, P.L., VEALL, N.:

The use of the isotope ⁵¹Cr as a label for red cells.

Clin. Sci. 21 : 21 (1961).

NECHELES, T.F., WEINSTEIN, J.M., LEROY, G.V.:

Radioactive sodium chromate for the study of survival of red blood cells. The effect of radioactive sodium chromate on red cells.

J. Lab. Clin. Med. 42 : 358 (1953).

PARVING, H.H., KLEBE, J.G., INGOMAR, C.J.:

Simultaneous determination of plasma volume and trans-capillary escape rate with ¹³¹I-labelled albumin and T-1824 in the newborn.

Acta Paediatr. Scand. 62 : 248 (1973).

PARVING, H.H., NIELSEN, S.L., LASSEN, N.A.:

Increased transcapillary rate of albumin, IgG and IgM during angiotensin II induced hypertension in man.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34 : 111 (1974 a).

PARVING, H.H., ROSSING, N., NIELSEN, S.L., LASSEN, N.A.:

Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG and IgM after plasma volume expansion.

Am. J. Physiol. 227 : 245 (1974 b).

PEARSON, H.A.:

The binding of chromium⁵¹ to hemoglobin.

Blood 22 : 218 (1963), 28 : 563 (1966).

PHIBBS, R.H., JOHNSON, P., TOOLEY, W.H.:

Cardiorespiratory status of erythroblastotic newborn infants: II. Blood volume, hematocrit and serum albumin concentration in relation to hydrops fetalis.

Pediatrics 56 : 13 (1974).

PLOUIN, P.F., DEQUOULET, P., MENARD, D., DROUET, J., MENARD, J.:

IgG versus albumin for measurement of plasma volume in normal and hypertensive men.

Eur. J. Nucl. Med. 3 : 183 (1978).

PRITCHARD, W.H., MOIR, T.W., McINTYRL, W.J., INKLEY, S.R.:

The measurement of the early disappearance of iodinated (I-131) serum albumin from circulating blood by continuous recording method.

Circ. Res. 3 : 19 (1955).

REEVE, E.B., FRANKS, J.J.:

Errors in plasma volume measurement from absorption losses of albumin I-131.

Proc. Sc. Exp. Biol. Med. 93 : 299 (1956).

RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., STEPHAN, W., PROBST, J., BRENDEL, W.:

Elimination rate of human serum albumin in paraplegic patients.

Paraplegia 12 : 139 (1974).

ROBERTS, J.C., COURTICE, F.C.:

Measurement of protein leakage in the acute and recovery stages of a thermal injury.

Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 47 : 421 (1969).

RODRIQUEZ, J.M., SHAHIDI, N.T.:

Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in adaptive red cell volume deficiency.

N.Engl. J. Med. 285 : 479 (1971).

ROMEN, W.:

Morphologische Aspekte des Nephrotischen Syndroms.

Mat. Med. Nordm. 1976.

ROSENTHAL, A., BUTTON, L.N., NATHAN, D.G., MIETTINEN, O.S. NADAS, A.S.:

Blood volume changes in cyanotic congenital disease.

Am. J. Cardiol. 27 : 162 (1971).

ROTH, G.:

Untersuchungen zur Blutvolumenbestimmung mit 125-Jod-Human-Albumin bei Säuglingen und Kindern.

Inaugural-Dissertation. München 1978.

RUSTARD, H.:

Factors affecting blood volume determination in surgical patients.

Acta Chir. Scand. 131 : 9 (1966).

RYSTRØM, L., WEIL, M.H., SHUBIN, H., PALLEY, N.:

Technique of measurement of the plasma volume and red cell mass during acute circulatory failure.

Surg. Gynecol. Obstet. 133 : 621 (1971).

SACHS, L.:

Statistische Auswertungsmethoden.

4. Aufl. Springer. Berlin-Heidelberg-New York 1974.

SCHOEN, R.E., WELLS, C.H., KOLMEN, S.N.:

Visometric and microcirculatory observations following flame injury.

J. Trauma 11 619 (1971).

SCHÖNBERGER, J.A., KROLL, G., ECKERT, E.L., KARK, R.M.:
Investigation of transfer rates of albumin tagged with
I-131 in ascites and edema.

J. Lab. Clin. Med. 47 : 227 (1956).

SCHMIDT, C.:

Der transkapilläre Albuminschwund anpassungsgestörter
Neugeborener.

Inaugural-Dissertation. München 1981.

SCHMIDT, D.:

Blutvolumen

J.A. Barth, Leipzig 1974.

SCHMIDT, H.A.E.:

Methodische und klinische Untersuchungen zur Bestimmung
der Blutvolumina mit nuklearmedizinischen Verfahren.

Habil.-Schrift. Freiburg 1966.

SCHMIDT, H.A.E., HOFFMANN, G.:

Die Bedeutung von Ödemen für die Bestimmung des Blut-
volumens.

Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.

Bd. IV. Urban & Schwarzenberg, München 1966.

SCHMIDT, H.A.E.:

Das Blutvolumen.

Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 27 : 155 (1968).

SCHOLER, H., SCHNÖS, M.:

Probleme des Blutvolumens in der Cardiologie.

Hinweis auf ein neues Gerät auf Isotopenbasis.

Cardiologia 42 : 74 (1963).

SCHOLZ, P.M., KARIS, J.H., GUMP, F.E., FINNEY, J.M.,
CHIEN, S.:

Correlation of blood rheology with vascular resistance
in critically ill patients.

J. Appl. Physiol. 39 : 1008 (1975).

SCOTT, W.H., ELLIOTT, S.R., CLAY, R.C.:

Blood volume in congenital cyanotic heart disease:
simultaneous measurements with Evans blue and radio-
active phosphorus.

Bull. John Hopkins Hosp. 89 : 121 (1951).

SEIFERT, J., MESSMER, K.:

Factors influencing the 51-Cr-labelling of erythrocytes.
Europ. Surg. Res. 2 : 321 (1970).

SEIFERT, J., MESSMER, K.:

Validity of blood volume determination in hemorrhagic
shock in rats.

Europ. Surg. Res. 3 : 306 (1971).

SEIFERT, J., JESCH, F., KLÜVEKORN, W.P., MESSMER, K.:

Die Blutvolumenbestimmung beim Hund im hämorrhagischen
Schock.

Res. Exp. Med. 157 : 269 (1972).

SEIFERT, J., LOB, G., STOEPHASIUS, E., PROBST, J.,
BRENDDEL, W.:

Das zirkulierende Blutvolumen.

Untersuchungen an querschnittsgelähmten Wirbelsäulen-
verletzten und Normalpersonen.

Fortschr. Med. 92 : 285 (1974).

SERKES, K.D., LANG, S., PAREIRA, M.P.:

Blood volume methodology and applications.

Monogr. Surg. Sci. 2 : 69 (1965).

SHIRLEY, H.H., WOLFRAM, C.C., WASSERMAN, K., MAYERSON, H.S.:

Capillary permeability to macromolecules.

Stretched pore phenomenon.

Am. J. Physiol. 190 : 189 (1957).

SHOEMAKER, W.C., IIDA, F.:

Studies on the equilibration of labelled red cells and
T-1824 in hemorrhagic shock.

Surg. Gynecol. Obstet. 114 : 539 (1962).

SIEWERT, R.:

Meßmethoden und klinische Bedeutung des Blutvolumens.
Med. Lab. 21 : 1 (1968).

SISSON, T.R.C., LUND, C.J., WHALEN, L.E.:

The blood volume of infants.

I. The full-term infant in the first year of life.

J. Pediatr. 55 : 163 (1959).

STEELE, M.W.:

Plasma volume changes in the neonate.

Am. J. Dis. Child. 103 : 10 (1962).

STERLING, K., GRAY, S.J.:

Determination of the circulating red cell volume in man
by radioactive chromium.

J. Clin. Invest. 29 : 1614 (1950).

SUZUKI, F., BAKER, R.J., SHOEMAKER, W.C.:

Red cell and plasma volume alterations after hemorrhage
and trauma.

Ann. Surg. 160 : 263 (1964).

SWAN, H., NELSON, A.W.:

Blood volume I: Critique: Spun vs. isotope hematocrit.
125-RIHSA vs. 51-Cr RBC.

Ann. Surg. 173 : 481 (1971).

THOMAS, P.J., BARTTER, F.C.:

Blood volume measurements in normal subjects and in
patients with cirrhosis or cardiac disease.

Clin. Sci. 21 : 301 (1961).

TOPLEY, E., MACO, J.D.:

The clinical control of red cell loss in burns.

J. Clin. Path. 10 : 1 (1957).

TUCKMAN, J., FINNERTY, F.A.:

Dilution curves of simultaneously administered I-131-
human serum albumin and Cr-51-labelled erythrocytes in
patients with various types of edema.

Circ. Res. 9 : 1010 (1961).

- TUCKMAN, J., FINNERTY, F.A., BUCHHOLZ, J.H.:
Discrepancy between body and venous hematocrit.
Dilution curves of simultaneously administered I^{131} -HSA
and Cr^{51} -labelled erythrocytes in man.
J. Appl. Physiol. 14 : 585 (1959).
- UCHIDA, T., KARYONE, S., MIKI, M., SATO, M., FUJIMORI, K.,
NAKAJIMA, K.:
Evaluation of recommended methods for radioisotope red cell
survival studies.
Tohoku J. Exp. Med. 120 : 219 (1976).
- USHER, R., SHEPHARD, M., LIND, J.:
The blood volume of the newborn infant and placental
transfusion.
Acta Paediatr. Scand. 52 : 497 (1963).
- VEREL, D.:
Observation on the distribution of plasma and red cells
in disease.
Clin. Sci. 13 : 51 (1954).
- VETTER, H., VEALL, N.:
Radioisotopen-Technik in der klinischen Forschung und
Diagnostik.
Urban & Schwarzenberg, München 1960.
- WASSERMANN, K., MAYERSON, H.S., LOEB, L.:
Capillary permeability to macromolecules.
Circ. Res. 3 : 694 (1955).
- WILLIAMS, J.A., FINE, J.:
Measurement of blood volume with a new apparatus.
N. Engl. J. Med. 264 : 842 (1961).
- WILSON, R.J., MILLS, J.H.:
Measurement of plasma volume by means of 59 -Fe-labelled
dextran and Evans blue compared.
J. Clin. Path. 23 : 286 (1970).

WINTROBE, M.M.:

The life span of the erythrocytes.

In: Wintrobe, M.M. (ed.): Clinical Hematology, 8th ed.,
p. 171. Lea & Febinger, Philadelphia 1981.

WISH, L., FURTH, J., STOREY, R.H.:

Direct determinations of plasma, cell and organ blood
volumes in normal and hypervolemic mice.

Proc. Soc. Exp. Biol. 74 : 644 (1950).

WOLLHEIM, E.:

Die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge.

Z. Klin. Med. 108 : 463 (1928).

YAO, A.C., WIST, A., LIND, J.:

The blood volume of the newborn infant delivered by
caesarean section.

Acta Paediatr. Scand. 56 : 585 (1967).

15. LEBENSLAUF

Johann Jakob H o l t h a u s e n ,

geb. am 13.12.1945 in Nettetal 2

Eltern Jakob und Christine Holthausen

1952 - 1960 Besuch der Volksschule in Kempen 3

1960 - 1963 Lehrzeit bei der Kreissparkasse
Kempen-Krefeld; Kaufmannsgehilfenbrief

1963 - 1965 Tätigkeit als Angestellter bei der
Kreissparkasse Kempen-Krefeld

1965 - 1966 Wehrdienst als Wehrpflichtiger bei der
Bundeswehr

1966 - 1970 Tätigkeit als Angestellter der
Kreissparkasse Kempen-Krefeld

1967 - 1971 Besuch des Abendgymnasiums in Kempen;
Abschluß mit Abitur

1971 - 1975 Studium der Medizin an der Universität
Bonn

1975 - 1977 Studium der Medizin an der Universität
München

1976 Famulatur im Baragwanath Hospital, Johannesburg
und im Missions-Hospital, Ngutu, Südafrika

1977 - 1978 Praktisches Jahr

1978 Assistenzarzt in der Abteilung für Anaesthesie
am Kreiskrankenhaus Wolfratshausen

1979 Assistenzarzt in der Abteilung für Innere
Medizin am Kreiskrankenhaus Wolfratshausen

1979 - heute Assistenzarzt (Verwalter einer wissenschaft-
lichen Hilfsstelle) in der Universitäts-
Kinderklinik München) Spezialisierung auf
dem Gebiet der Neuropädiatrie

